

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-526984
(P2024-526984A)

(43)公表日 令和6年7月19日(2024.7.19)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)		C 0 7 D 401/14		C S P 4 C 0 8 4	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)		A 6 1 K 45/00		4 C 0 8 6	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00			
A 6 1 P 35/02 (2006.01)		A 6 1 P 35/02			
A 6 1 P 37/06 (2006.01)		A 6 1 P 37/06			
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全137頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-504199(P2024-504199)	(71)出願人	521161598		
(86)(22)出願日	令和4年7月22日(2022.7.22)		ニューリックス セラピューティクス,		
(85)翻訳文提出日	令和6年3月6日(2024.3.6)		インコーポレイテッド		
(86)国際出願番号	PCT/US2022/038084		アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9		
(87)国際公開番号	WO2023/004163		4 1 5 8, サンフランシスコ, オーウェ		
(87)国際公開日	令和5年1月26日(2023.1.26)		ンズ ストリート 1 7 0 0, スイート		
(31)優先権主張番号	63/225,401		2 0 5		
(32)優先日	令和3年7月23日(2021.7.23)	(74)代理人	100079108		
(33)優先権主張国・地域又は機関			弁理士 稲葉 良幸		
	米国(US)	(74)代理人	100109346		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		弁理士 大貫 敏史		
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(	(74)代理人	100117189		
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A		弁理士 江口 昭彦		
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR	(74)代理人	100134120		
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,		弁理士 内藤 和彦		
	最終頁に続く			最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 増進された I M i D 活性を伴って B T K を分解するための二官能性化合物

(57)【要約】

本開示は、増進された I M i D 活性を伴ってユビキチンタンパク質分解経路を介して B T K を分解するの
に有用な化合物に関する。本記載は、前記化合物を含む薬学的に許容される組成物及び様々な疾患、状
態又は障害の処置において組成物を使用する方法も提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

疾患の処置又は予防を、それを必要とする対象において行う方法であって、ある量の二官能性化合物を前記対象に投与するステップを含み、前記二官能性化合物は、ブルトン型チロシンキナーゼのタンパク質分解を誘発することができ、前記化合物は、増進された I M i D 活性を有し、前記量は、前記疾患を処置又は予防するのに有効である、方法。

【請求項 2】

前記疾患又は障害は、癌である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記疾患又は障害は、B 細胞悪性腫瘍である、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

10

【請求項 4】

前記癌は、慢性リンパ球性白血病 (C L L)、小リンパ球性リンパ腫 (S L L)、形質転換 C L L 又はリヒター形質転換、小細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫 (F L)、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (D L B C L)、非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫 (M C L)、辺縁帯リンパ腫 (M Z L)、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症 (W M)、中枢神経系 (C N S) リンパ腫、転移性黒色腫、頭頸部扁平上皮細胞癌 (H N S C C)、非小細胞肺癌 (N S C L C)、プラチナ抵抗性上皮性卵巣癌 (E O C)、胃癌、転移性去勢抵抗性前立腺癌 (m C R P C)、トリプルネガティブ乳癌 (T N B C)、筋肉浸潤性尿路上皮癌、中皮腫、子宮頸癌、マイクロサテライト安定結腸直腸癌 (M S S C R C) 及び多発性骨髄腫 (M M) からなる群から選択される、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 5】

前記疾患は、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、辺縁帯リンパ腫 (M Z L)、マントル細胞リンパ腫 (M C L)、D L B C L、濾胞性リンパ腫及び慢性リンパ球性白血病からなる群から選択される、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記疾患又は障害は、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、カポジ肉腫又は移植後リンパ増殖性障害である、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記疾患又は障害は、移植片対宿主病である、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 8】

前記対象は、C 4 8 1 変異ブルトン型チロシンキナーゼを有する、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記対象は、C 4 8 1 S、L 5 2 8 W、M 4 3 7 R 又は V 4 1 6 L 変異ブルトン型チロシンキナーゼを有する、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記対象は、B T K C 4 8 1 変異を伴う慢性リンパ球性白血病 (C L L) ; B T K C 4 8 1 変異を伴わない C L L ; マントル細胞リンパ腫 (M C L)、辺縁帯リンパ腫 (M Z L)、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症 (W M) ; 濾胞性リンパ腫 (F L) ; 及びびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (D L B C L) からなる群から選択される疾患又は障害を有する、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の方法。

40

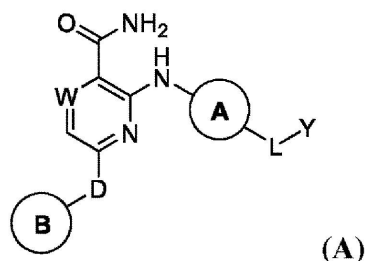
【請求項 11】

前記癌は、イブルチニブ耐性である、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記二官能性化合物は、式 (A)

【化 1】



(式中、

Wは、CH又はNであり；

10

Dは、結合又は-NH-であり；

環Aは、フェニル、9～10員二環式アリール、5～6員部分若しくは完全不飽和単環式複素環又は9～10員二環式ヘテロアリールであり、環Aの前記単環式複素環及び二環式ヘテロアリールは、N、O又はSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子をそれぞれ有し、環Aは、ハロ、-CN、-COOH、NH₂及び任意選択的に置換されているC₁～6アルキルから選択される最大で3個の置換基で任意選択的に及び独立して置換されており；

環Bは、フェニル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクロアルキル又は8～10員スピロ二環式複素環であり、環Bは、任意選択的に置換されており、環Bの前記ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、N、O又はSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有し；

20

Lは、-X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-であり；

X¹は、結合、-C(O)-N(R)-、-N(R)-C(O)-、-(O-CH₂-CH₂)_m-、-O(C₆H₄)-、-(O-CH₂-CH₂-CH₂)_m-、-C₁～5アルキル-、N、O若しくはSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する7～12員スピロ若しくは縮合二環式ヘテロシクロアルキル又はN、O若しくはSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員単環式ヘテロシクロアルキルであり、X¹の前記単環式及び二環式ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、-CH₃で任意選択的に置換されており；

30

X²は、結合、-(O-CH₂-CH₂)_n-、-(CH₂-CH₂-O)_n-、-N(R)-C(O)-、-N(R)-、-C(O)-、-C₁～5アルキル-、4～6員単環式シクロアルキル又はN、O若しくはSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員単環式ヘテロシクロアルキルであり；

X³は、結合、-C₁～8アルキル-、

【化 2】



、4～6員シクロアルキル、-N(R)-、-N(R)-C(O)-、-(O-CH₂-CH₂)_p-、-(CH₂-CH₂-O)_p-、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員ヘテロシクロアルキルであり、前記ヘテロシクロアルキルは、-CH₃で任意選択的に置換されており；

40

X⁴は、結合、-CH₂-CH₂-N(R)-、-N(R)-、-C₁～4アルキル-、-(O-CH₂-CH₂-CH₂)_m-、5～6員飽和、部分不飽和若しくは完全不飽和炭素環又はN、O若しくはSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員飽和、部分不飽和若しくは完全不飽和複素環であり；

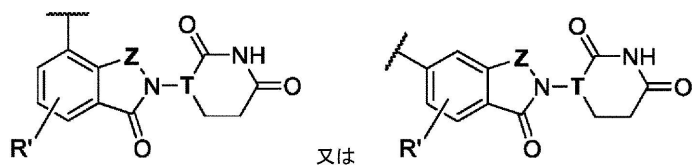
X⁵は、結合、-C₁～4アルキル-、-N(R)-、-O-、-C(O)-又は-C(O)-N(R)-であり；

各Rは、独立して、水素又は-C₁～3アルキルであり；及び

50

m、n 及び p のそれぞれは、独立して、1～3の整数であり；及び
Y は、

【化 3】



であり、各 T は、独立して、CH 又は N であり；及び各 Z は、独立して、-CH₂- 又は
-C(O)- であり；並びに各 R' は、水素、メチル又は NH₂ である）

の化合物又は薬学的に許容されるその塩である、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の
方法。

【請求項 13】

環 B は、1～2 個の窒素原子を有する、任意選択的に置換されている 5～6 員ヘテロシ
クロアルキルである、請求項 12 に記載の方法。

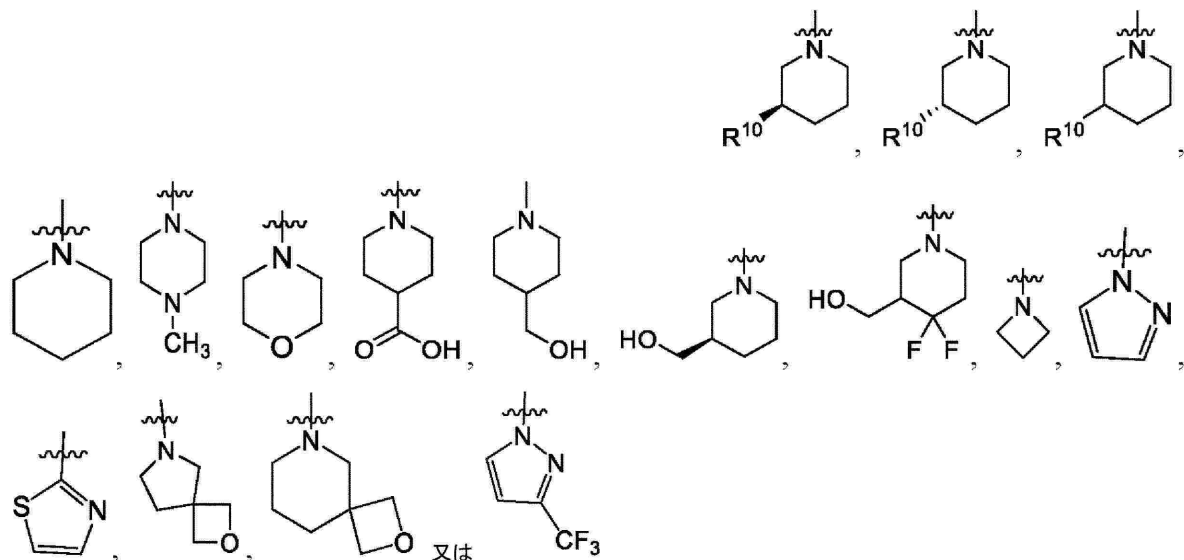
【請求項 14】

環 B は、N 及び S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する、任意選択
的に置換されている 5～6 員ヘテロアリールである、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 15】

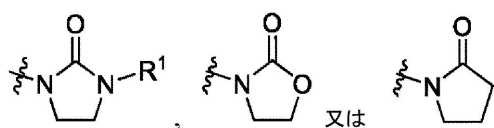
環 B は、

【化 4】



であり、R¹⁰ は、

【化 5】



であり、R¹ は、C₁～4 アルキル基である、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 16】

環 B は、

10

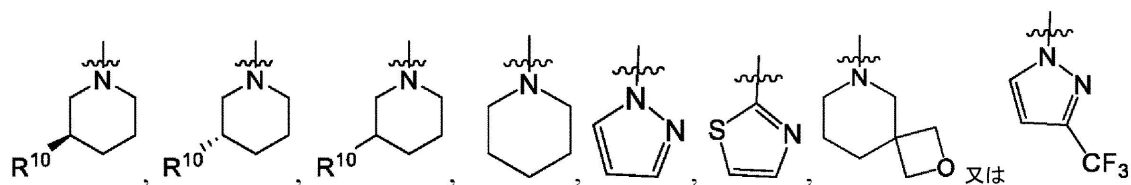
20

30

40

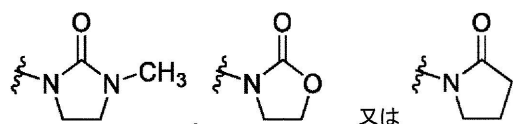
50

【化 6】



であり、 R^{10} は、

【化 7】



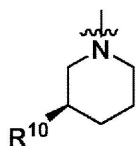
10

である、請求項 12 又は 15 に記載の方法。

【請求項 17】

環 B は、

【化 8】



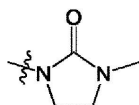
20

である、請求項 15 又は 16 に記載の方法。

【請求項 18】

R^{10} は、

【化 9】



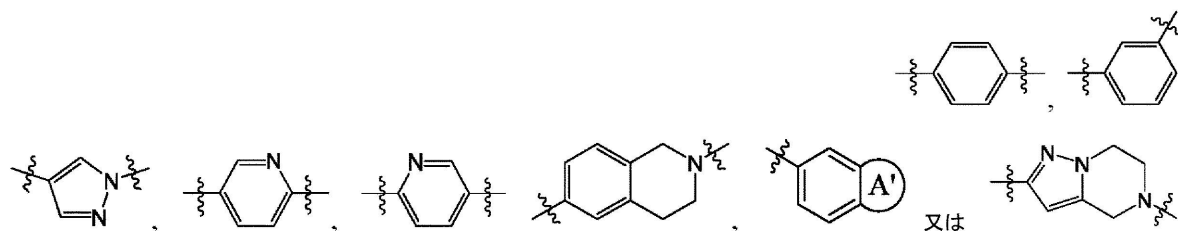
30

である、請求項 15～17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

環 A は、

【化 10】



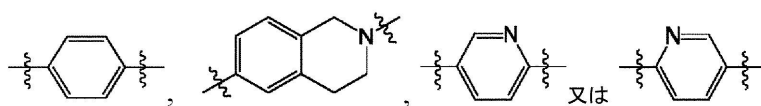
40

であり、環 A' は、環 A' が縮合されているフェニル環と一緒に、9～10員二環式アリール又は9～10員二環式ヘテロアリールを形成し、前記二環式ヘテロアリールは、N、O又はSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する、請求項 12～18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

50

環 A は、
【化 1 1】



である、請求項 1 2 ～ 1 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 1】

X^1 、 X^2 及び X^5 の少なくとも 1 つは、 $-N(R)-$ 、 $-C(O)-N(R)-$ 又は $-CH_2-$ である、請求項 1 2 ～ 2 0 のいずれか一項に記載の方法又は薬学的に許容されるその塩。

10

【請求項 2 2】

X^1 は、 $-C(O)-N(R)-$ である、請求項 1 2 ～ 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 3】

X^2 は、 $-(O-CH_2-CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_n-$ 又は $-C_{1\sim5}$ アルキルである、請求項 1 2 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の方法又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2 4】

20

X^3 は、結合、

【化 1 2】



、 $-C_{1\sim4}$ アルキル又は $-N(R)-$ である、請求項 1 2 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 5】

X^4 は、結合、 $-CH_2-$ 又は $-N(R)-$ である、請求項 1 2 ～ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 2 6】

X^5 は、結合である、請求項 1 2 ～ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物又は薬学的に許容される塩。

【請求項 2 7】

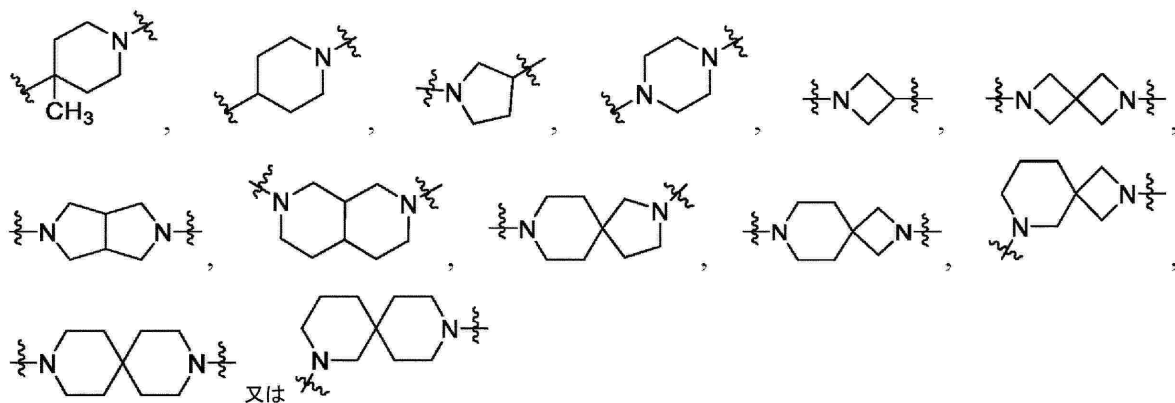
X^1 は、 $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$ であり、 m は、1 であり、及び X^2 は、 $-C(O)-N(R)-$ である、請求項 1 2 ～ 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 8】

X^1 は、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、

40

【化 1 3】



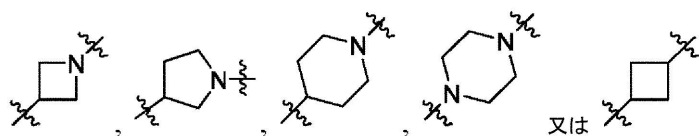
10

である、請求項 12～20 又は 23～27 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

X^2 は、結合、 $-C(O)-$ 、 $-C_{1\sim5}$ アルキル-

【化 1 4】



20

である、請求項 12～20、22 又は 24～28 のいずれか一項に記載の方法。

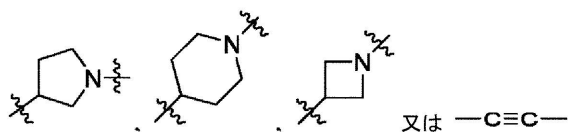
【請求項 30】

X^3 は、結合、 $-C_{1\sim4}$ アルキル-、4～6員シクロアルキル又は $-N(R)-$ である、請求項 12～21 又は 27～29 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 31】

X^3 は、結合、 $-C_{1\sim4}$ アルキル-、 $-NH-$ 、

【化 1 5】



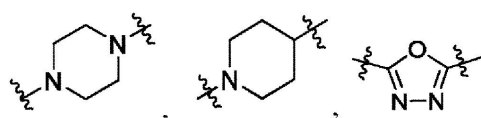
30

である、請求項 12～21 又は 27～30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 32】

X^4 は、結合、

【化 1 6】



40

、 $-C_{1\sim4}$ アルキル-、 $-CH_2-CH_2-N(R)-$ 又は $-N(R)-$ である、請求項 12～21 又は 27～31 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 33】

X^5 は、結合、 $-C_{1\sim4}$ アルキル-、 $-N(R)-$ 又は $-C(O)-N(R)-$ である、請求項 12～21 又は 27～32 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 34】

L は、

50

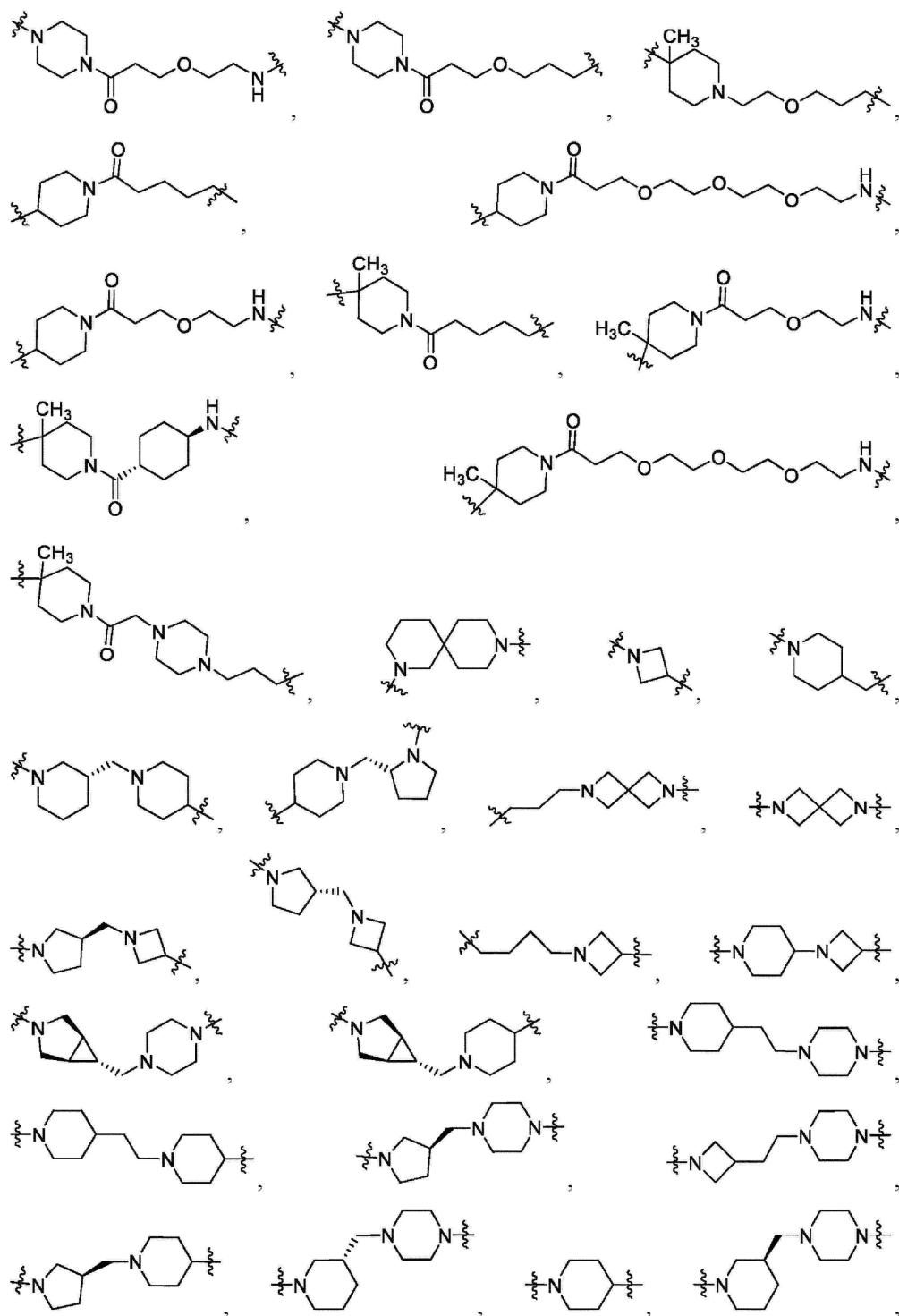
10



30

40

【化 18】



10

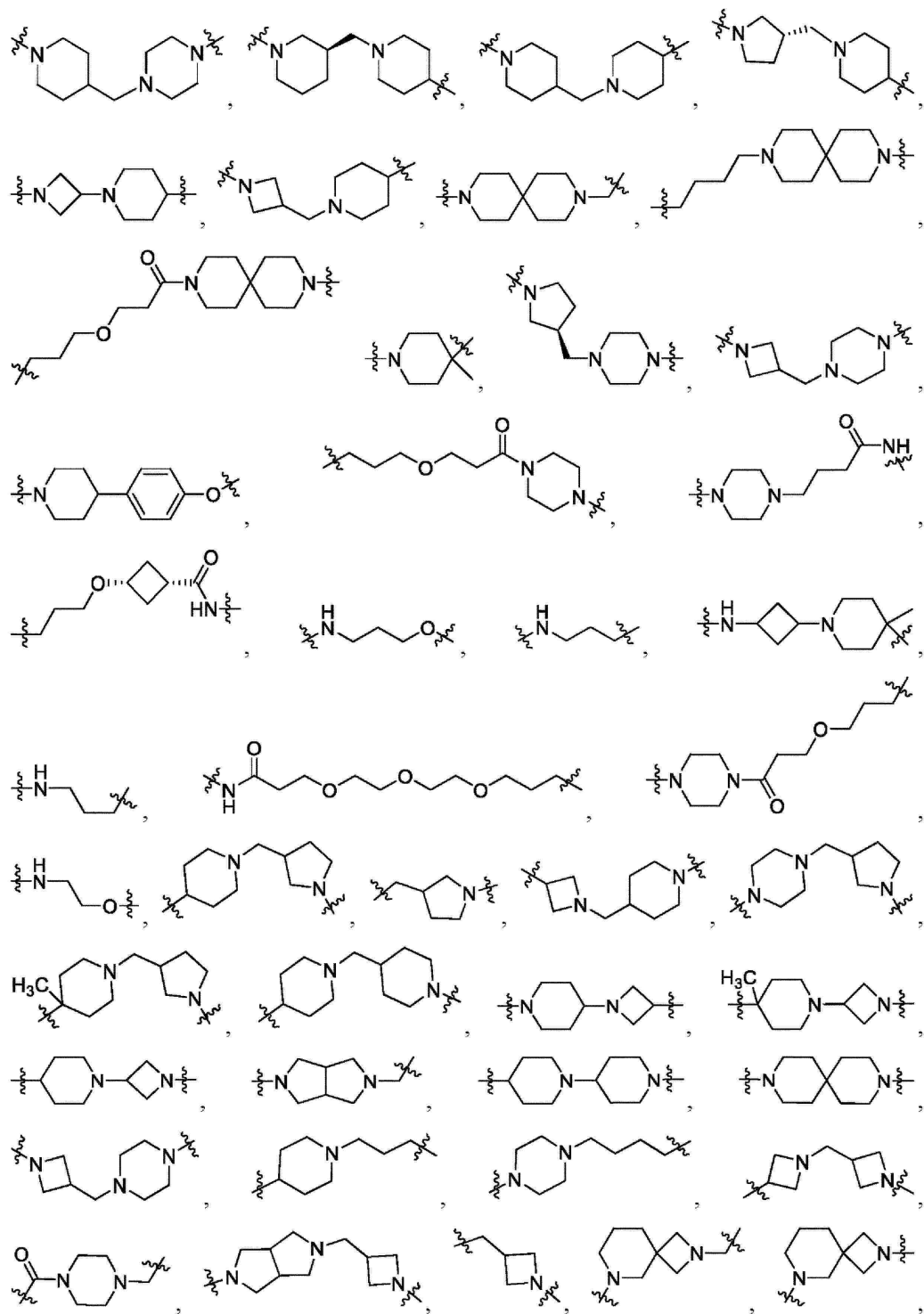
20

30

40

50

【化 19】



10

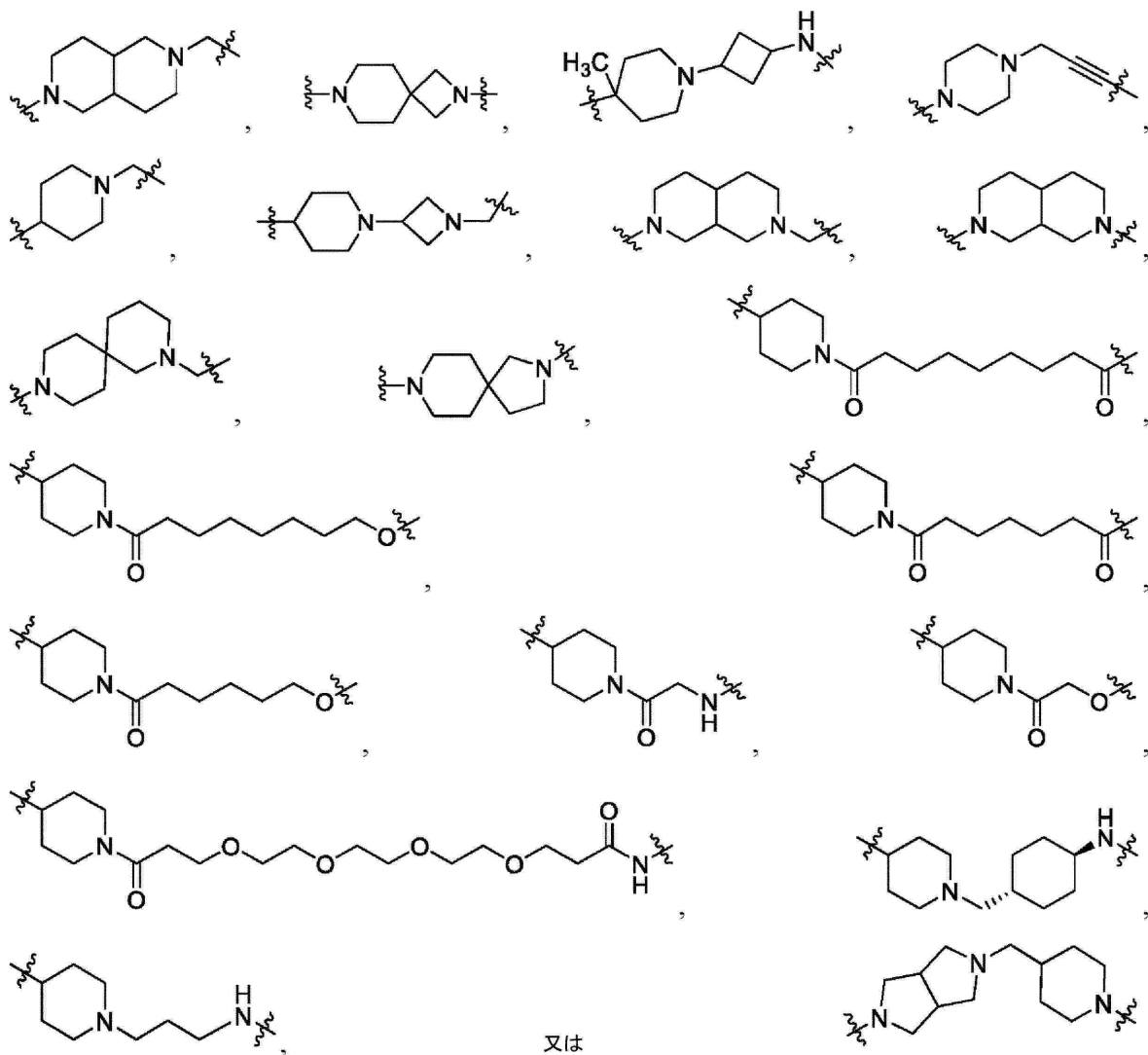
20

30

40

50

【化 2 0】

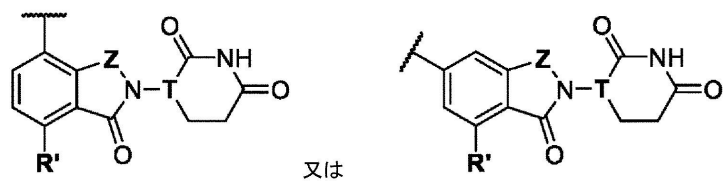


である、請求項 12～33 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 35】

Y は、

【化 2 1】



である、請求項 12～34 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 36】

Zは、CHである、請求項12～35のいずれか一項に記載の方法。

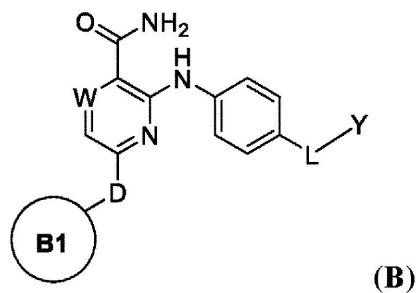
【請求項 37】

Z は、 $-C(O)-$ である、請求項 12～36 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 38】

前記式 (A) の化合物は、式 (B)

【化 2 2】



10

(式中、

Wは、CH又はNであり；

Dは、結合又は-NH-であり；

環 B 1 は、4～6 員完全飽和、部分不飽和若しくは完全不飽和単環式複素環又は 8～10 員完全飽和スピロ二環式複素環であり、環 B 1 は、N、O 又は S から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有し、及びハロ、-CH₃、-CF₃、-C(O)OH、-CH₂OH 又はオキソで任意選択的に置換されており、及び N 若しくは O から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 5 員ヘテロシクロアルキルから選択される 1～3 個の基で任意選択的に置換されており；

20

L は、-X¹-X²-X³-であり；

X¹ は、-C(O)-N(R)-、-N(R)-C(O)-、-(O-CH₂-CH₂)_m-、-O(C₆H₄)-、-(O-CH₂-CH₂-CH₂)_m-、-C_{1～5}アルキル-、N、O 若しくは S から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 7～12 員スピロ若しくは縮合二環式ヘテロシクロアルキル又は N、O 若しくは S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～6 員単環式ヘテロシクロアルキルであり、X¹ の前記単環式及び二環式ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、-CH₃ で任意選択的に置換されており；

X² は、結合、-(O-CH₂-CH₂)_n-、-(CH₂-CH₂-O)_n-、-N(R)-C(O)-、-N(R)-、-C(O)-、-C_{1～5}アルキル-、4～6 員単環式シクロアルキル又は N、O 若しくは S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～6 員単環式ヘテロシクロアルキルであり；

30

X³ は、結合、-C_{1～4}アルキル-

【化 2 3】



、4～6 員シクロアルキル、-N(R)-、-(O-CH₂-CH₂)_p-、-(CH₂-CH₂-O)_p-、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～6 員ヘテロシクロアルキルであり、前記ヘテロシクロアルキルは、-CH₃ で任意選択的に置換されており；

40

各 R は、独立して、水素又は -C_{1～3}アルキルであり；及び

m、n 及び p のそれぞれは、独立して、1～3 の整数である）

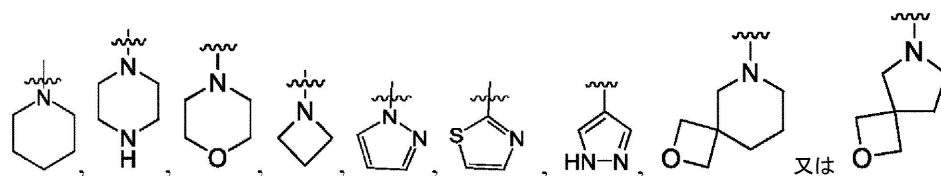
の化合物又は薬学的に許容されるその塩である、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 39】

環 B 1 は、

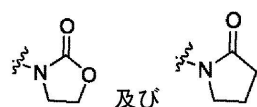
50

【化 2 4】



であり、及び環 B 1 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-CF_3$ 、フッ素、

【化 2 5】

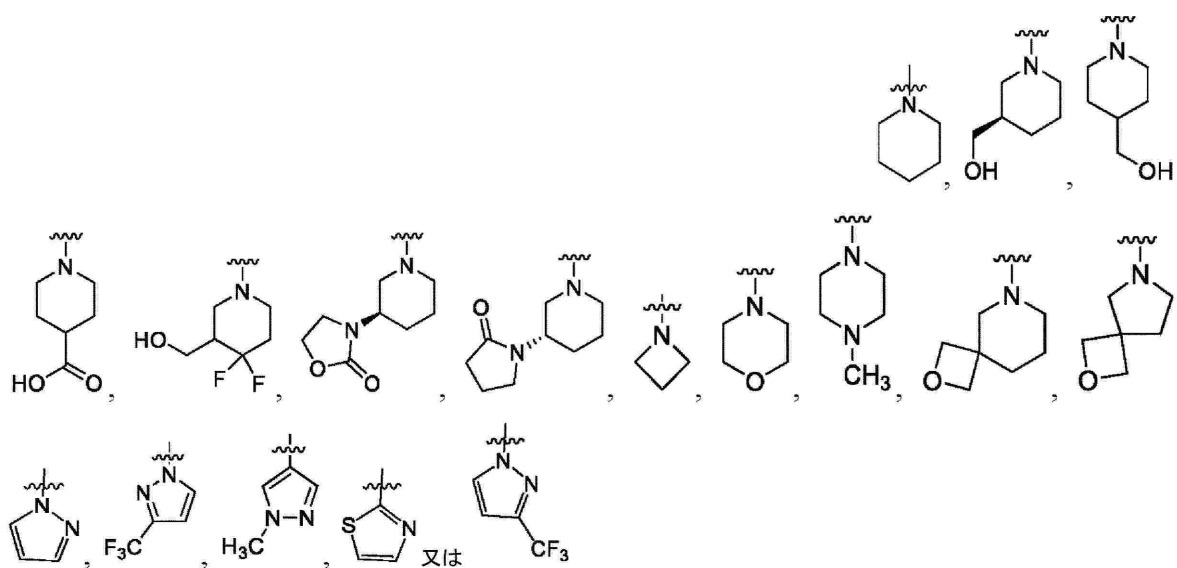


から選択される 1 ～ 3 個の基で任意選択的に置換されている、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 40】

環 B 1 は、

【化 2 6】

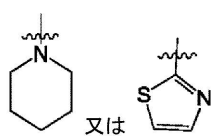


である、請求項 38 又は 39 に記載の方法。

【請求項 41】

環 B 1 は、

【化 2 7】

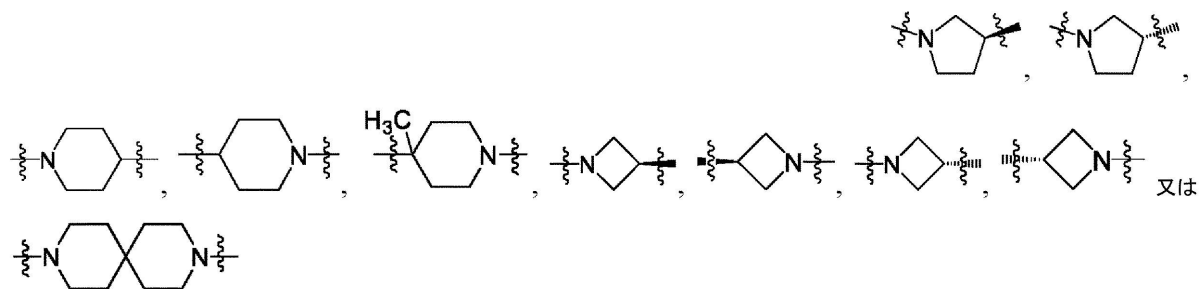


である、請求項 38～40 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 42】

X^1 は、

【化 2 8】



10

である、請求項 3 8 ～ 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

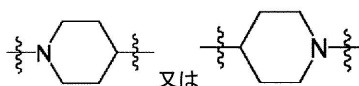
【請求項 4 3】

X^2 は、結合、 $-C_{1\sim 5}$ アルキル、4 ～ 6 員単環式シクロアルキル又は N、O 若しくは S から独立して選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ～ 6 員単環式ヘテロシクロアルキルである、請求項 3 8 ～ 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 4】

X^2 は、結合、 $-C_{1\sim 3}$ アルキル、 $-C(O)-$ 、

【化 2 9】



20

である、請求項 3 8 ～ 4 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 5】

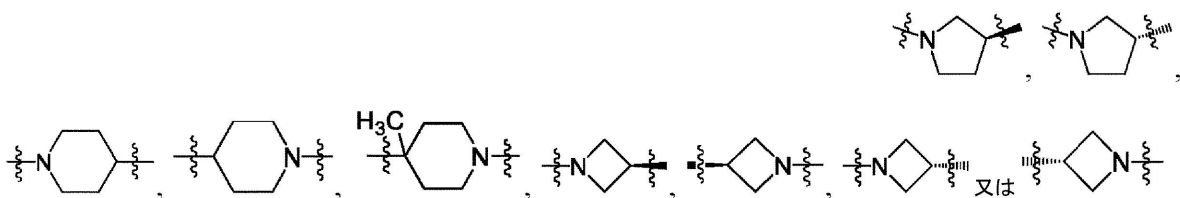
X^3 は、結合、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル、 $-N(R)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_p-$ 又は N、O 若しくは S から独立して選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルであり、前記ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されている、請求項 3 8 ～ 4 4 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 4 6】

X^3 は、結合、

【化 3 0】



40

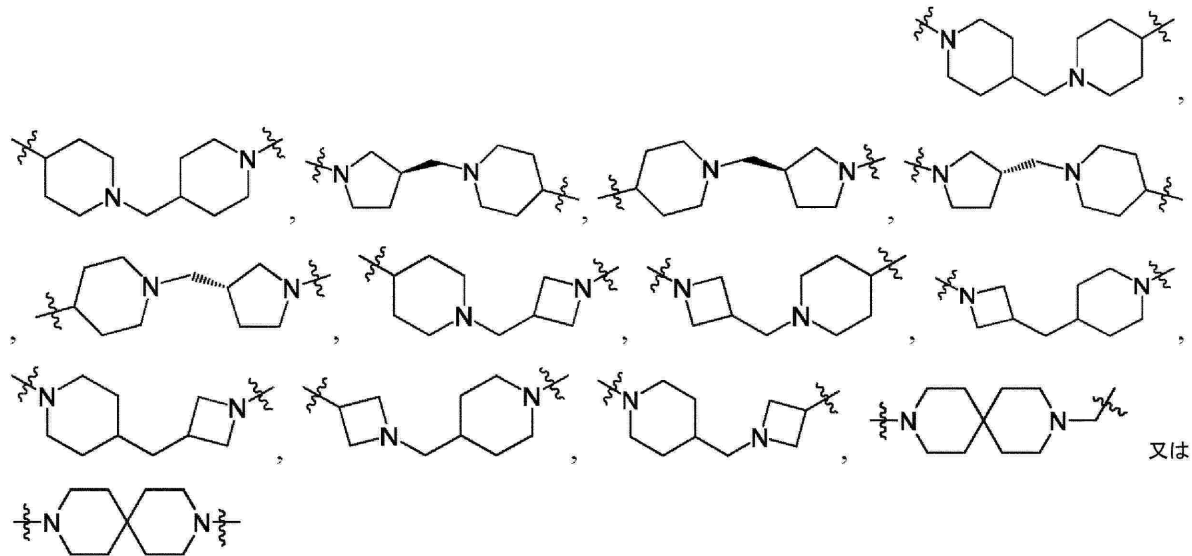
である、請求項 3 8 ～ 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 7】

L は、

50

【化 3 1】



10

である、請求項 38～46 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 48】

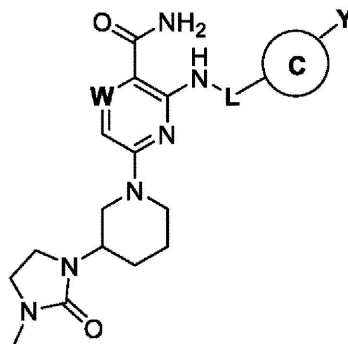
20

W は、N であり、及び D は、結合である、請求項 38～47 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 49】

前記式 (A) の化合物は、式 (C)

【化 3 2】



(C)

30

(式中、

W は、CH 又は N であり；

環 C は、フェニル又は N、O 若しくは S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する飽和、部分不飽和若しくは完全不飽和 5～6 員単環式複素環であり、環 C の前記フェニル及び複素環のそれぞれは、任意選択的に置換されており；

40

L は、 $-X^1-X^2-X^3-$ であり；

X^1 は、 $-C(O)-N(R)-$ 、 $-N(R)-C(O)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_m-$ 、 $-O-(C_6H_4)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$ 、 $-C_{1\sim5}$ アルキル、N、O 若しくは S から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 7～12 員スピロ二環式ヘテロシクロアルキル又は N、O 若しくは S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～6 員単環式ヘテロシクロアルキルであり、 X^1 の前記二環式ヘテロシクロアルキル及び前記単環式ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されており；

50

X^2 は、結合、 $-(O-CH_2-CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_n-$ 、 $-N(R)-C(O)-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C_{1\sim5}$ アルキル、4～6員単環式シクロアルキル又はN、O若しくはSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員単環式ヘテロシクロアルキルであり；

X^3 は、結合、 $-C_{1\sim4}$ アルキル、

【化33】



、4～6員シクロアルキル、 $-N(R)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_p-$ 、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員ヘテロシクロアルキルであり、前記ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されており；

各Rは、独立して、水素又は $-C_{1\sim3}$ アルキルであり；及び

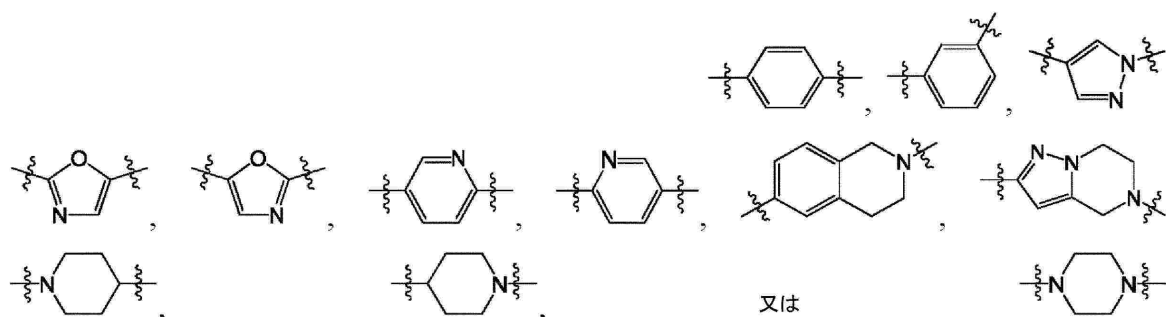
m、n及びpのそれぞれは、独立して、1～3の整数である）

の化合物又は薬学的に許容されるその塩である、請求項12に記載の方法。

【請求項50】

環Cは、

【化34】



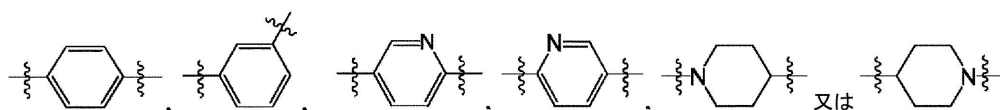
又は

である、請求項49に記載の方法。

【請求項51】

環Cは、

【化35】



又は

である、請求項49又は50に記載の方法。

【請求項52】

X^1 は、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員単環式ヘテロシクロアルキルである、請求項49～51のいずれか一項に記載の方法。

【請求項53】

X^1 は、

10

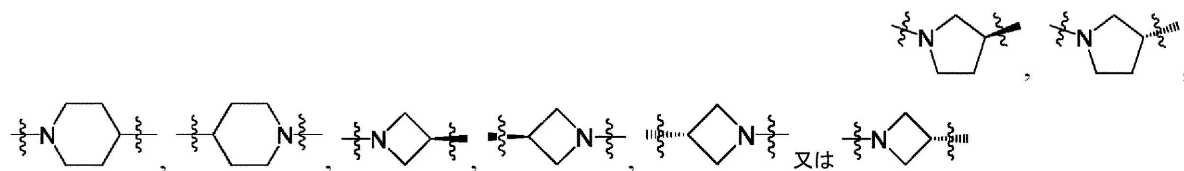
20

30

40

50

【化 3 6】



である、請求項 49～52 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 54】

X^2 は、結合、 $-C_{1\sim5}$ アルキル、4～6 員単環式シクロアルキル又は N、O 若しくは S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～6 員単環式ヘテロシクロアルキルである、請求項 49～53 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 55】

X^2 は、結合又は $-C_{1\sim3}$ アルキルである、請求項 47～56 のいずれか一項に記載の化合物又は薬学的に許容される塩。

【請求項 56】

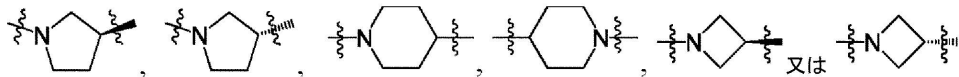
X^3 は、4～6 員シクロアルキル、 $-N(R)-$ 又は N、O 若しくは S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～6 員ヘテロシクロアルキルであり、前記ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されている、請求項 49～55 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 57】

X^3 は、

【化 3 7】

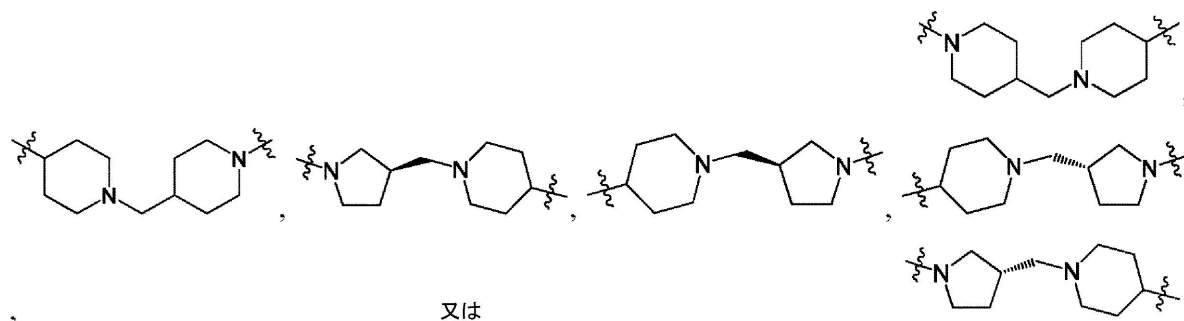


である、請求項 49～56 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 58】

L は、

【化 3 8】



30

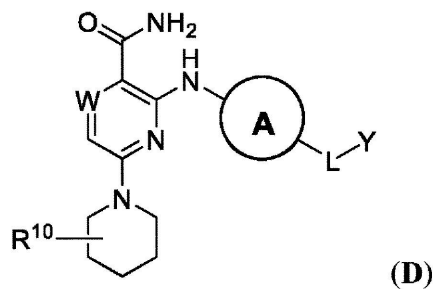
40

である、請求項 49～57 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 59】

前記式 (A) の化合物は、式 (D)

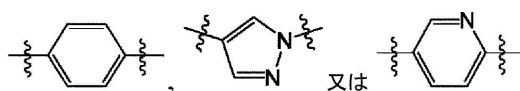
【化 3 9】



10

(式中、
Wは、CH又はNであり；
環Aは、

【化 4 0】



であり、

20

Lは、 $-X^1-X^2-X^3-$ であり；

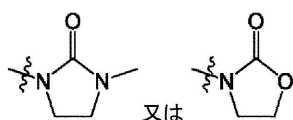
X^1 は、 $-C_{1\sim5}$ アルキル—又はN、O若しくはSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員単環式ヘテロシクロアルキルであり、 X^1 の前記単環式ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されており；

X^2 は、結合、 $-C_{1\sim5}$ アルキル—又はN、O若しくはSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員単環式ヘテロシクロアルキルであり、 X^1 の前記単環式ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されており；

X^3 は、結合、 $-C_{1\sim4}$ アルキル—、4～6員単環式シクロアルキル又はN、O若しくはSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員ヘテロシクロアルキルであり、前記ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されており；及び
 R^{10} は、ハロ、 $-C_{1\sim5}$ アルキル、3～6員シクロアルキル、5～6員ヘテロシクロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、

30

【化 4 1】



である)

の化合物又は薬学的に許容されるその塩である、請求項12に記載の方法。

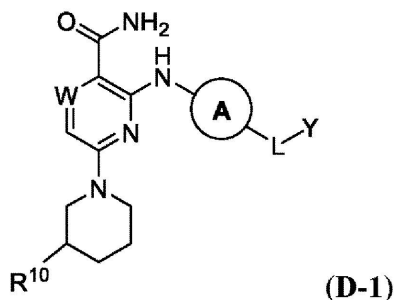
40

【請求項 6 0】

前記式(D)の化合物は、式(D-1)

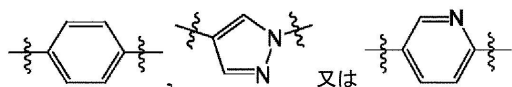
50

【化 4 2】



10

(式中、
 Wは、CH又はNであり；
 環 A は、
 【化 4 3】



であり、

20

Lは、 $-X^1-X^2-X^3-$ であり；

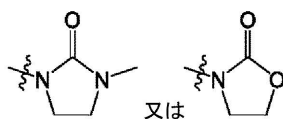
X^1 は、 $-C_{1\sim5}$ アルキル-又はN、O若しくはSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員単環式ヘテロシクロアルキルであり、 X^1 の前記単環式ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されており；

X^2 は、結合、 $-C_{1\sim5}$ アルキル-又はN、O若しくはSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員単環式ヘテロシクロアルキルであり、 X^1 の前記単環式ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されており；

X^3 は、結合、 $-C_{1\sim4}$ アルキル-、4～6員単環式シクロアルキル又はN、O若しくはSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員ヘテロシクロアルキルであり、前記ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されており；及び
 R^{10} は、

30

【化 4 4】



である)

の化合物又は薬学的に許容されるその塩である、請求項 5 9 に記載の方法。

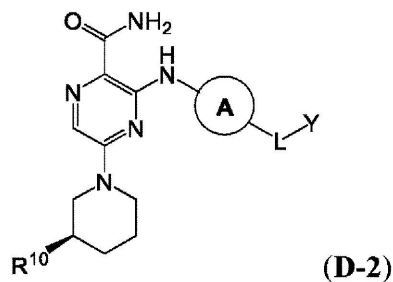
40

【請求項 6 1】

前記式 (D) の化合物は、式 (D-2)

50

【化 4 5】



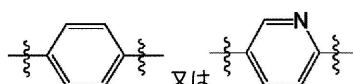
10

の化合物又は薬学的に許容されるその塩である、請求項 5 9 又は 6 1 に記載の方法。

【請求項 6 2】

環 A は、

【化 4 6】



である、請求項 5 9 ～ 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 3】

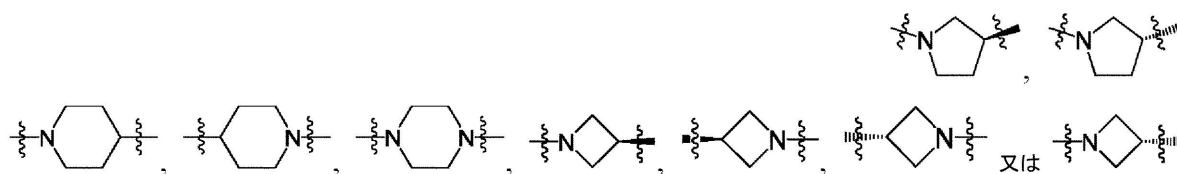
20

X^1 は、N、O 又は S から独立して選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ～ 6 員単環式ヘテロシクロアルキルであり、 X^1 の前記単環式ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されている、請求項 5 9 ～ 6 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 4】

 X^1 は、

【化 4 7】



30

である、請求項 5 9 ～ 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 5】

X^2 は、結合、 $-C_{1 \sim 5}$ アルキル、4 ～ 6 員単環式シクロアルキル又は N、O 若しくは S から独立して選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ～ 6 員単環式ヘテロシクロアルキルである、請求項 5 9 ～ 6 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 6】

X^2 は、結合又は $-C_{1 \sim 4}$ アルキルである、請求項 5 9 ～ 6 5 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 6 7】

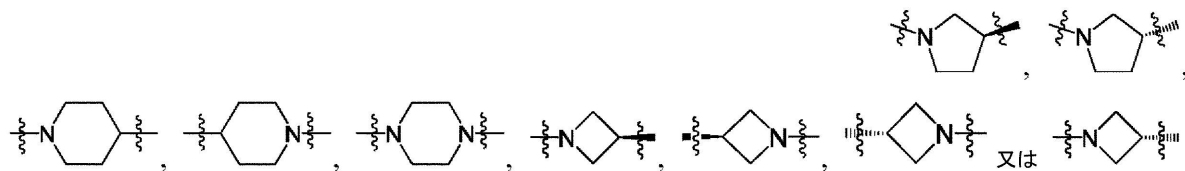
X^3 は、結合、4 ～ 6 員単環式シクロアルキル又は N、O 若しくは S から独立して選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ～ 6 員単環式ヘテロシクロアルキルである、請求項 5 9 ～ 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 8】

 X^3 は、

50

【化 4 8】

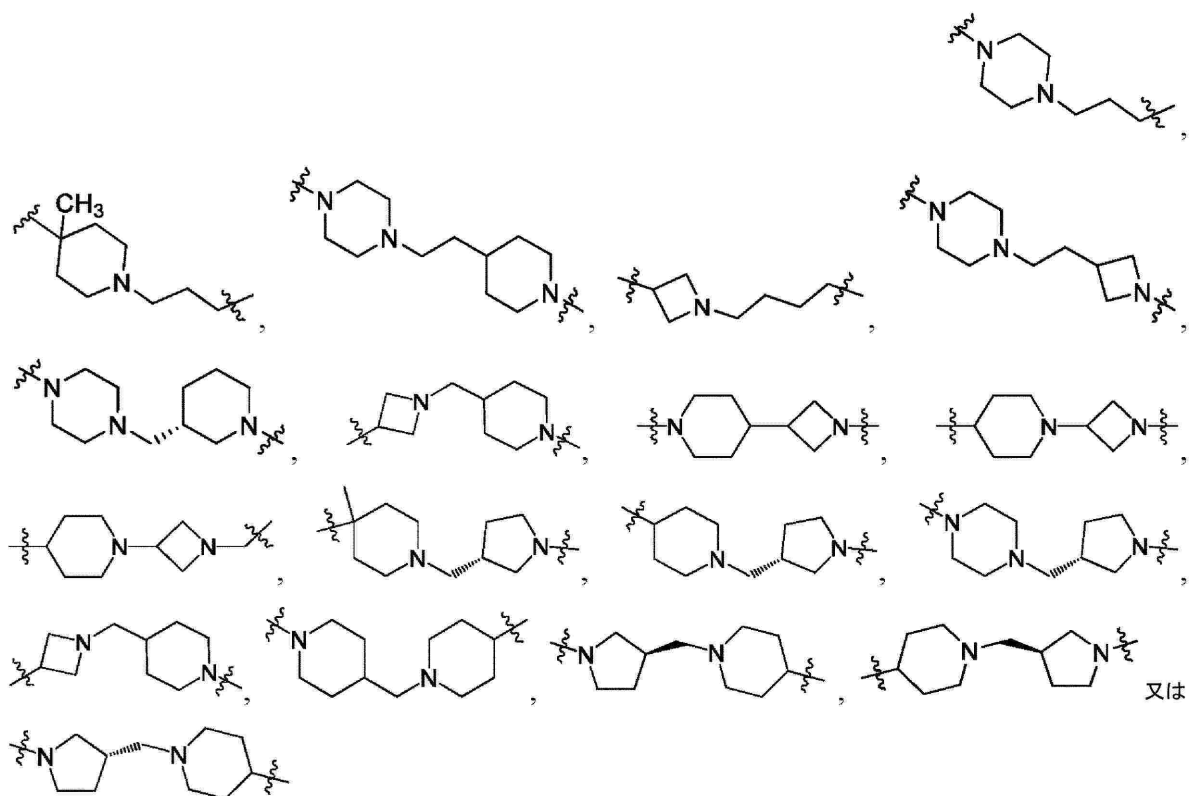


である、請求項 59～67 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 69】

L は、

【化 4 9】

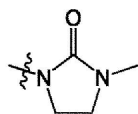


である、請求項 59～68 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 70】

R¹⁰ は、

【化 50】



である、請求項 59～71 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 71】

R¹⁰ は、

10

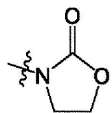
20

30

40

50

【化 5 1】

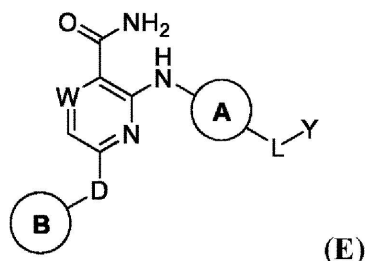


である、請求項 59～70 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 72】

前記式 (A) の化合物は、式 (E)

【化 5 2】



10

(式中、

20

D は、結合又は $-NH-$ であり；

W は、N 又は CH であり；

環 A は、フェニル、9～10 員二環式アリール、5～6 員部分若しくは完全不飽和単環式複素環又は 9～10 員二環式ヘテロアリールであり、環 A の前記単環式複素環及び二環式ヘテロアリールは、N、O 又は S から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子をそれぞれ有し；

環 B は、任意選択的に置換されている 5～6 員飽和、部分不飽和若しくは完全不飽和単環式複素環又は任意選択的に置換されている 8～10 員スピロ二環式複素環であり、環 B は、N、O 又は S から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有し；

L は、 $-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-$ であり；

30

X^1 は、結合、 $-C(O)-N(R)-$ 、 $-N(R)-C(O)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_m-$ 、 $-O(C_6H_4)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$ 、 $-C_{1\sim5}$ アルキル、N、O 若しくは S から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 7～12 員スピロ二環式ヘテロシクロアルキル又は N、O 若しくは S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～6 員単環式ヘテロシクロアルキルであり、 X^1 の前記単環式及び二環式ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されており；

X^2 は、結合、 $-(O-CH_2-CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_n-$ 、 $-N(R)-C(O)-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C_{1\sim5}$ アルキル、4～6 員単環式シクロアルキル又は N、O 若しくは S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～6 員単環式ヘテロシクロアルキルであり；

40

X^3 は、結合、 $-C_{1\sim4}$ アルキル、

【化 5 3】



、4～6 員シクロアルキル、 $-N(R)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_p-$ 、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～6 員ヘテロシクロアルキルであり、前記ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されており；

50

X^4 は、結合、 $-CH_2-CH_2-N(R)-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-C_{1\sim4}$ アルキル、
 $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$ 、5～6 員飽和、部分不飽和若しくは完全不飽和
炭素環又は N、O 若しくは S から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 5～

6 員飽和、部分不飽和若しくは完全不飽和複素環であり；

X^5 は、結合、 $-N(R)-$ 又は $-C(O)-N(R)-$ であり；

各 R は、独立して、水素又は $-C_{1\sim3}$ アルキルであり；

m、n 及び p のそれぞれは、独立して、1～3 の整数であり；

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及び X^5 の少なくとも 1 つは、窒素原子を有し、及び Y は、 X^1
 X^2 、 X^3 、 X^4 又は X^5 の窒素原子において L に直接結合されている）

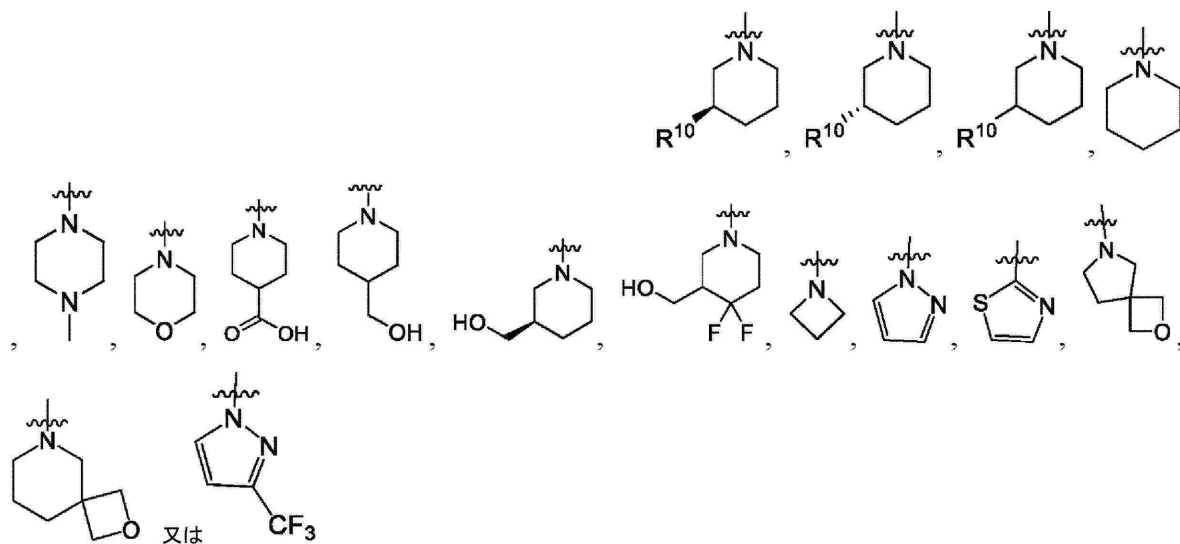
の化合物又は薬学的に許容されるその塩である、請求項 12 に記載の方法。

10

【請求項 73】

環 B は、

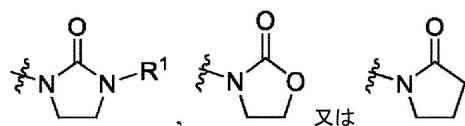
【化 54】



20

であり、 R^{10} は、

【化 55】



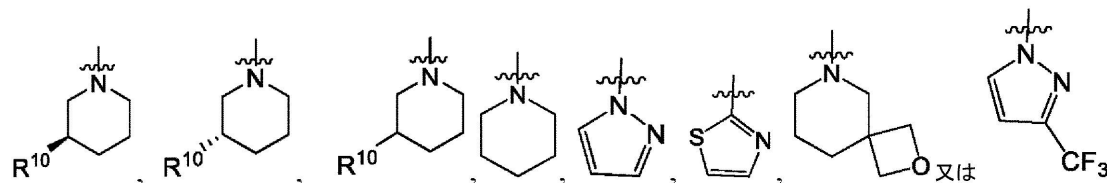
30

であり、 R^1 は、 $C_{1\sim4}$ アルキル基である、請求項 72 に記載の方法。

【請求項 74】

環 B は、

【化 56】

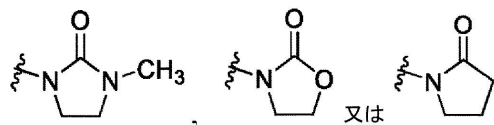


40

であり、 R^{10} は、

50

【化 5 7】

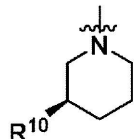


である、請求項 7 2 又は 7 3 に記載の方法。

【請求項 7 5】

環 B は、

【化 5 8】



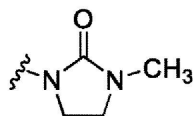
10

である、請求項 7 2 ～ 7 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 6】

R¹⁰ は、

【化 5 9】



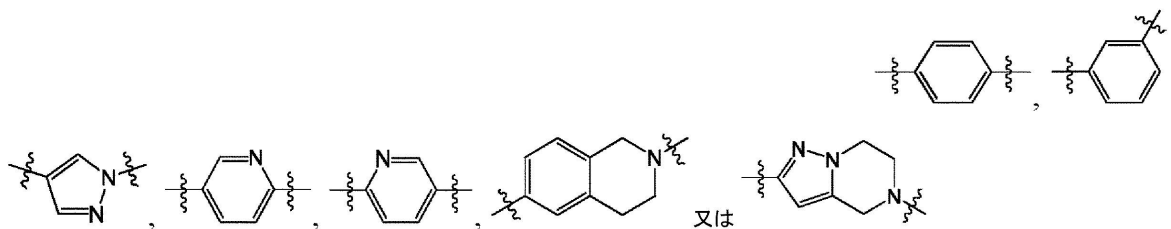
20

である、請求項 7 2 ～ 7 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 7】

環 A は、

【化 6 0】



30

である、請求項 7 2 ～ 7 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 8】

X⁵ は、-N(R)-である、請求項 7 2 ～ 7 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 9】

X⁵ は、-C(O)-N(R)-である、請求項 7 2 ～ 7 8 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 8 0】

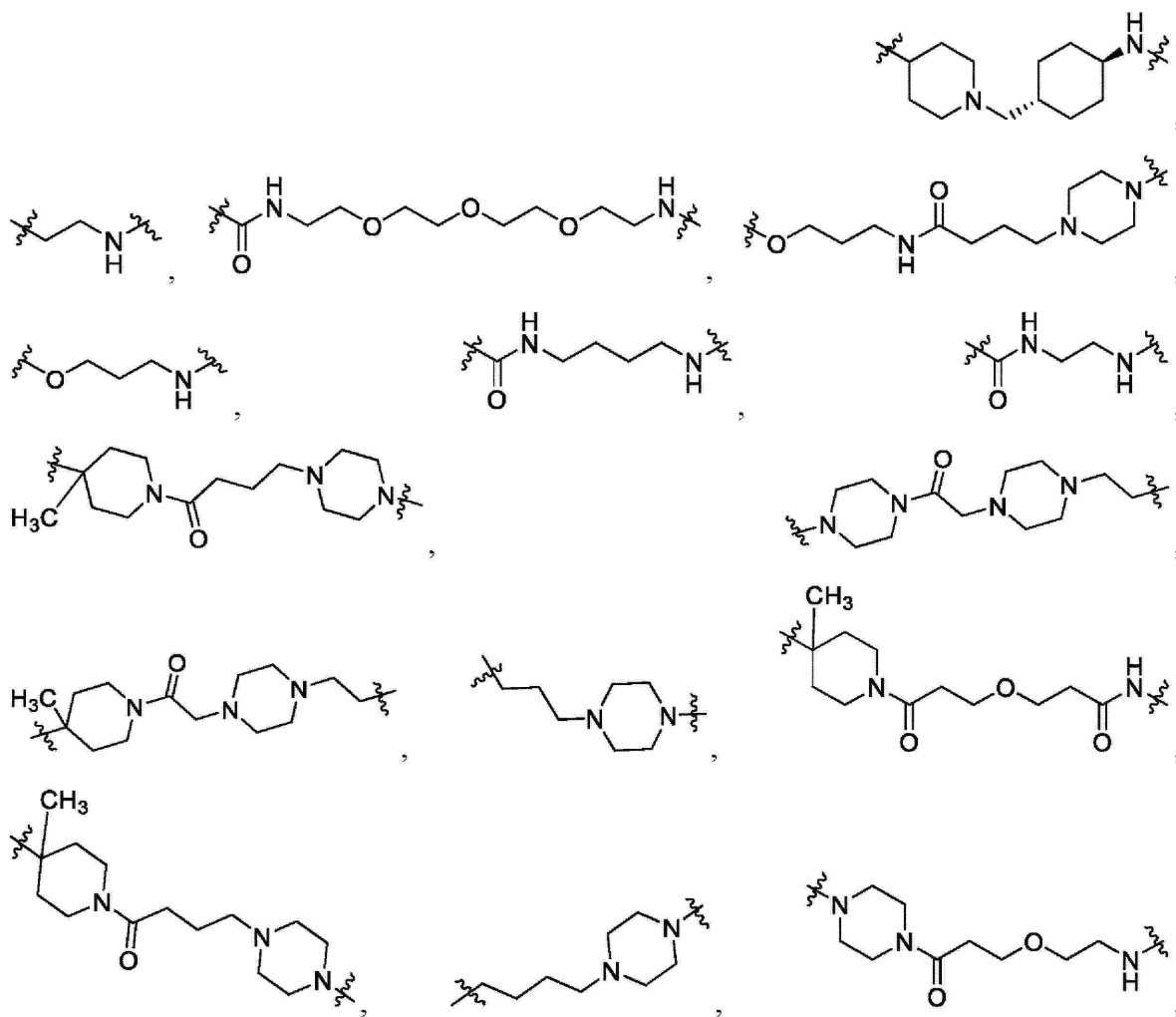
X⁵ は、結合である、請求項 7 0 ～ 7 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 1】

L は、

50

【化 6 1】



10

20

30

40

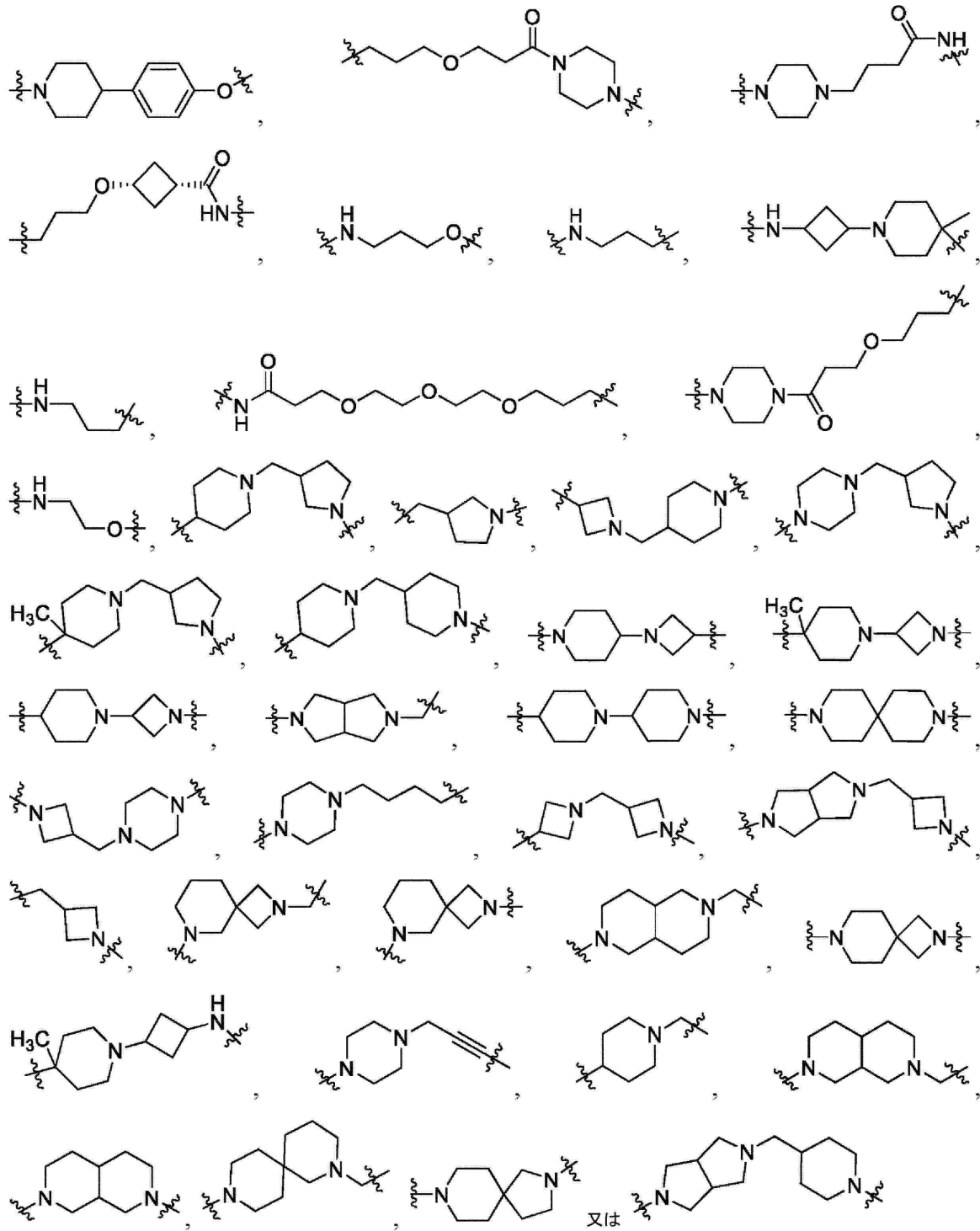
50

This figure displays 30 chemical structures of various nitrogen-containing polymers, arranged in a grid-like fashion. The structures are categorized by their repeating units and functional groups:

- Top Row (1-3):** Polyamides with piperidine and morpholine rings. Structure 1 is a poly(piperidine-2,6-dicarboxylate) derivative. Structure 2 is a poly(morpholine-2,5-dicarboxylate) derivative. Structure 3 is a poly(piperidine-2,6-dicarboxylate) derivative with a methyl group on the piperidine ring.
- Second Row (4-6):** Polyamides with piperidine and morpholine rings. Structure 4 is a poly(piperidine-2,6-dicarboxylate) derivative. Structure 5 is a poly(morpholine-2,5-dicarboxylate) derivative. Structure 6 is a poly(piperidine-2,6-dicarboxylate) derivative with a methyl group on the piperidine ring.
- Third Row (7-9):** Polyamides with piperidine and morpholine rings. Structure 7 is a poly(piperidine-2,6-dicarboxylate) derivative. Structure 8 is a poly(morpholine-2,5-dicarboxylate) derivative. Structure 9 is a poly(piperidine-2,6-dicarboxylate) derivative with a methyl group on the piperidine ring.
- Fourth Row (10-12):** Polyamides with piperidine and morpholine rings. Structure 10 is a poly(piperidine-2,6-dicarboxylate) derivative. Structure 11 is a poly(morpholine-2,5-dicarboxylate) derivative. Structure 12 is a poly(piperidine-2,6-dicarboxylate) derivative with a methyl group on the piperidine ring.
- Fifth Row (13-15):** Polyamides with piperidine and morpholine rings. Structure 13 is a poly(piperidine-2,6-dicarboxylate) derivative. Structure 14 is a poly(morpholine-2,5-dicarboxylate) derivative. Structure 15 is a poly(piperidine-2,6-dicarboxylate) derivative with a methyl group on the piperidine ring.
- Sixth Row (16-18):** Polyamides with piperidine and morpholine rings. Structure 16 is a poly(piperidine-2,6-dicarboxylate) derivative. Structure 17 is a poly(morpholine-2,5-dicarboxylate) derivative. Structure 18 is a poly(piperidine-2,6-dicarboxylate) derivative with a methyl group on the piperidine ring.
- Seventh Row (19-21):** Polyamides with piperidine and morpholine rings. Structure 19 is a poly(piperidine-2,6-dicarboxylate) derivative. Structure 20 is a poly(morpholine-2,5-dicarboxylate) derivative. Structure 21 is a poly(piperidine-2,6-dicarboxylate) derivative with a methyl group on the piperidine ring.
- Eighth Row (22-24):** Polyamides with piperidine and morpholine rings. Structure 22 is a poly(piperidine-2,6-dicarboxylate) derivative. Structure 23 is a poly(morpholine-2,5-dicarboxylate) derivative. Structure 24 is a poly(piperidine-2,6-dicarboxylate) derivative with a methyl group on the piperidine ring.
- Ninth Row (25-27):** Polyamides with piperidine and morpholine rings. Structure 25 is a poly(piperidine-2,6-dicarboxylate) derivative. Structure 26 is a poly(morpholine-2,5-dicarboxylate) derivative. Structure 27 is a poly(piperidine-2,6-dicarboxylate) derivative with a methyl group on the piperidine ring.
- Tenth Row (28-30):** Polyamides with piperidine and morpholine rings. Structure 28 is a poly(piperidine-2,6-dicarboxylate) derivative. Structure 29 is a poly(morpholine-2,5-dicarboxylate) derivative. Structure 30 is a poly(piperidine-2,6-dicarboxylate) derivative with a methyl group on the piperidine ring.

40

【化 6 3】



である、請求項 72～80 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 82】

Y は、

10

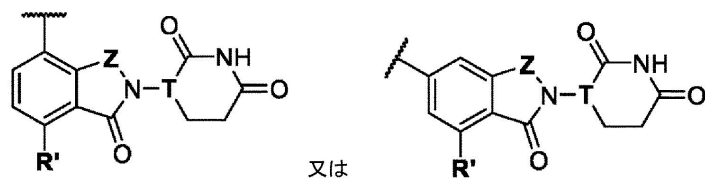
20

30

40

50

【化 6 4】



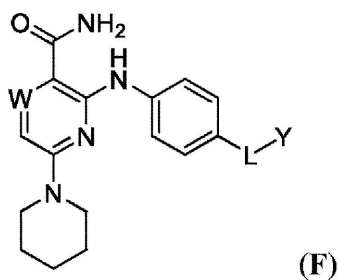
である、請求項 7 2 ～ 8 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 3】

10

前記式 (A) の化合物は、式 (F)

【化 6 5】



20

(式中、

W は、CH 又は N であり；

L は、 $-X^1-X^2-X^3-$ であり；

X^1 は、 $-C(O)-N(R)-$ 、 $-N(R)-C(O)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_m-$ 、 $-O(C_6H_4)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$ 、 $-C_{1\sim5}$ アルキル、 $-N$ 、 O 若しくは S から独立して選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を有する 7 ～ 12 員スピロ二環式ヘテロシクロアルキル又は N 、 O 若しくは S から独立して選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ～ 6 員単環式ヘテロシクロアルキルであり、 X^1 の前記単環式及び二環式ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されており；

30

X^2 は、結合、 $-C_{1\sim5}$ アルキル、 $-(O-CH_2-CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_n-$ 、 $-N(R)-C(O)-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C_{1\sim5}$ アルキル、4 ～ 6 員単環式シクロアルキル又は N 、 O 若しくは S から独立して選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ～ 6 員単環式ヘテロシクロアルキルであり；

X^3 は、結合、 $-C_{1\sim4}$ アルキル、

【化 6 6】



40

、4 ～ 6 員シクロアルキル、 $-N(R)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_p-$ 、 N 、 O 又は S から独立して選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルであり、前記ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されており；

各 R は、独立して、水素又は $-C_{1\sim3}$ アルキルであり；及び

m 、 n 及び p のそれぞれは、独立して、1 ～ 3 の整数である）

の化合物又は薬学的に許容されるその塩である、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 8 4】

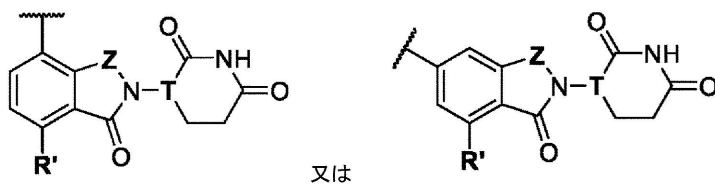
W は、 N である、請求項 8 3 に記載の方法。

50

【請求項 8 5】

Y は、

【化 6 7】



10

であり、各 T は、独立して、CH 又は N であり；及び各 Z は、独立して、 $-CH_2-$ 又は $-C(O)-$ であり；並びに各 R' は、水素、メチル又は NH_2 である、請求項 8 3 又は 8 4 に記載の方法。

【請求項 8 6】

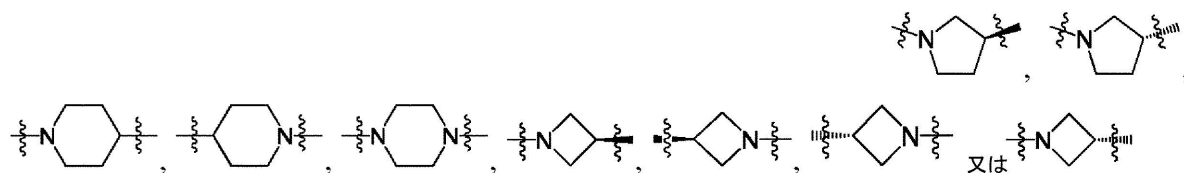
X^1 は、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～6 員単環式ヘテロシクロアルキルであり、 X^1 の前記単環式ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されている、請求項 8 3～8 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 7】

 X^1 は、

20

【化 6 8】



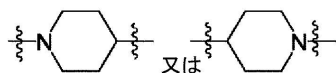
である、請求項 8 3～8 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 8】

30

 X^1 は、

【化 6 9】



である、請求項 8 3～8 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 9】

X^2 は、結合又は $-C_{1\sim5}$ アルキルである、請求項 8 3～8 8 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 9 0】

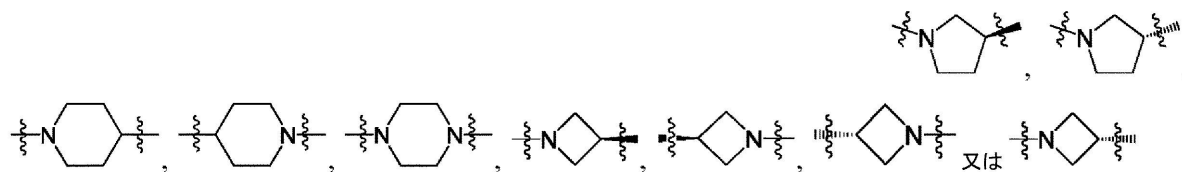
X^3 は、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～6 員単環式ヘテロシクロアルキルである、請求項 8 3～8 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 1】

 X^3 は、

50

【化 7 0】



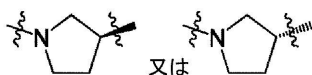
である、請求項 83 ～ 90 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 2】

10

X³ は、

【化 7 1】



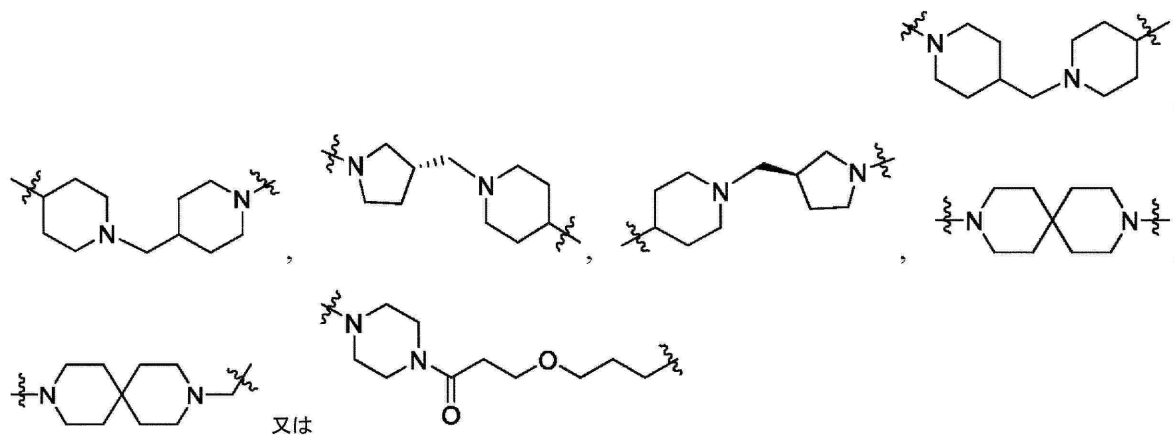
である、請求項 83 ～ 91 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 3】

L は、

【化 7 2】

20



30

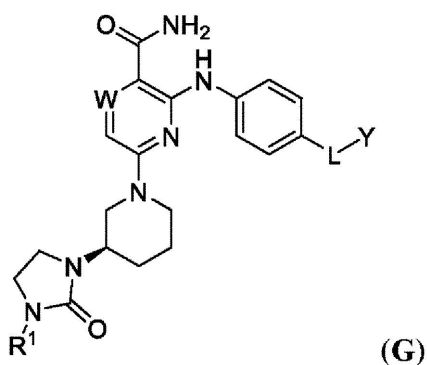
である、請求項 83 ～ 92 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 4】

前記式 (A) の化合物は、式 (G)

【化 7 3】

40



の化合物又は薬学的に許容されるその塩である、請求項 12 に記載の方法。

50

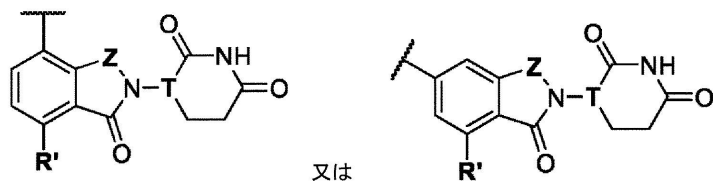
【請求項 9 5】

R^1 は、メチルである、請求項 9 4 に記載の方法。

【請求項 9 6】

Y は、

【化 7 4】



10

であり、各 T は、独立して、CH 又は N であり；及び各 Z は、独立して、 $-CH_2-$ 又は $-C(O)-$ であり；並びに各 R' は、水素、メチル又は NH_2 である、請求項 9 4 又は 9 5 に記載の方法。

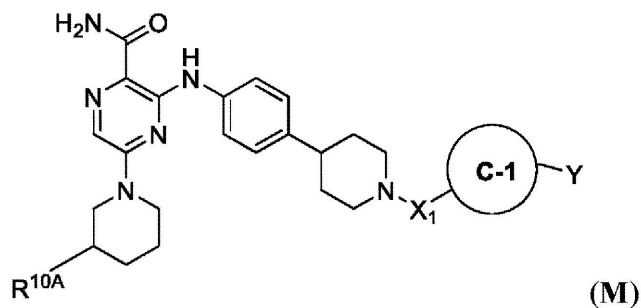
【請求項 9 7】

W は、N である、請求項 9 4 ～ 9 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 8】

前記式 (A) の化合物は、式 (M)

【化 7 5】



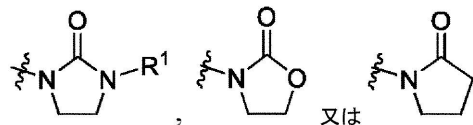
20

30

(式中、

R^{10A} は、水素、

【化 7 6】



40

であり、

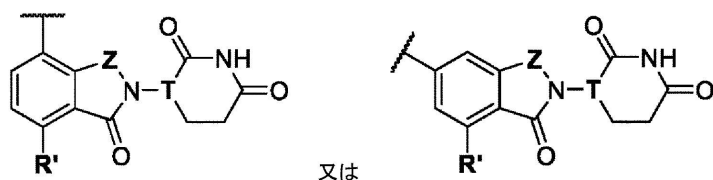
R^1 は、 $C_1 \sim 4$ アルキルであり；

X^1 は、 $-C_1 \sim 5$ アルキルであり；

環 C-1 は、1 個の窒素原子を有する 5 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルであり；及び

Y は、

【化 7 7】



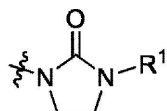
50

であり、各 T は、独立して、CH 又は N であり；及び各 Z は、独立して、 $-CH_2-$ 又は $-C(O)-$ であり；並びに各 R' は、水素、メチル又は NH_2 である）
の化合物又は薬学的に許容されるその塩である、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 99】

R^{10A} は、水素、又は

【化 78】



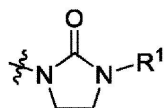
10

である、請求項 98 に記載の方法。

【請求項 100】

R^{10A} は、

【化 79】



20

であり、及び R¹ は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル又はイソブチルである、請求項 98 又は 99 に記載の方法。

【請求項 101】

R¹ は、メチルである、請求項 98 ～ 100 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 102】

X¹ は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 又は $-CH_2CH_2CH_2-$ である、請求項 98 ～ 101 のいずれか一項に記載の方法。

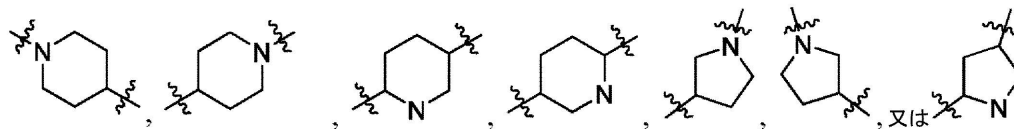
【請求項 103】

X¹ は、 $-CH_2-$ である、請求項 98 ～ 102 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 104】

環 C-1 は、

【化 80】

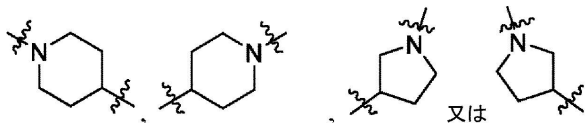


である、請求項 98 ～ 103 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 105】

環 C-1 は、

【化 81】



40

である、請求項 98 ～ 103 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 106】

前記化合物は、表 1 又は薬学的に許容されるその塩から選択される、請求項 1 に記載の方法。

50

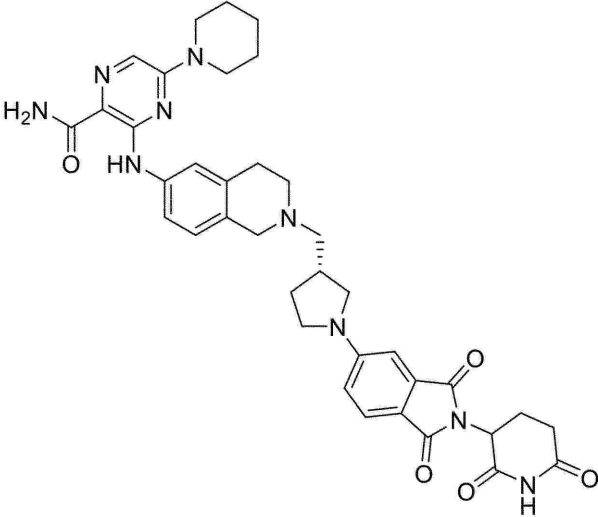
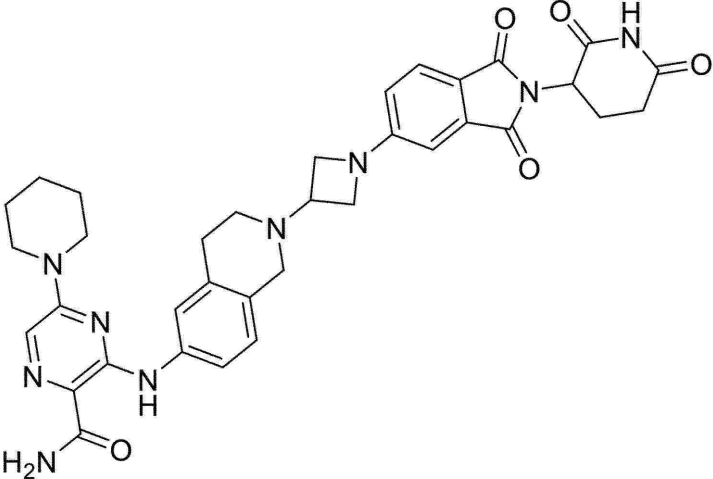
【請求項 107】

前記化合物は、前記化合物又は薬学的に許容されるその塩及び薬学的に許容される担体、ビヒクル又はアジュバントを含む医薬組成物の形態で投与される、請求項 1～106 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 108】

以下から選択される化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【表 1】

1		10
2		30

【請求項 109】

請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物及び 1 種以上の薬学的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤を含む医薬組成物。

【請求項 110】

前記化合物又は医薬組成物は、請求項 108 又は 109 に記載のものである、請求項 1～106 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

【0001】 本出願は、その内容が参照により全体として本明細書に組み込まれる、2021年7月23日に提出された米国仮特許出願第63／225,401号の利益を主張するものである。

【0002】

分野

【0002】 本開示は、標的とされるブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）をタンパク質分解するための新規な二官能性化合物及びBTKによって調節される疾患を処置する方法を提供する。特定の実施形態では、化合物は、増進されたIMiD活性を伴ってブルトン型チロシンキナーゼを分解することができる。特定の実施形態では、化合物は、BTK及びIMiD調節の組合せの影響を受けやすい疾患を処置する方法に有用である。

【背景技術】

【0003】

背景

【0003】 BTKは、キナーゼのTECファミリーのメンバーであり、B細胞抗原受容体（BCR）経路における非常に重要なシグナル伝達ハブである。BTKにおける変異は、B細胞成熟が損なわれ、免疫グロブリン産生の低減をもたらすX連鎖無ガンマグロブリン血症（XLA）をもたらす。Hendriks, et al., 2011, Expert Opin Ther Targets 15: 1002-1021, 2011。B細胞のシグナル伝達及び機能におけるBTKの中心的役割により、BTKは、B細胞悪性腫瘍並びに自己免疫疾患及び炎症性疾患のための魅力的な治療標的となっている。BTKの共有結合的阻害剤であるイブルチニブは、慢性リンパ球性白血病（CLL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）及び他のB細胞悪性腫瘍並びに移植片対宿主病（GVHD）を処置するのに承認されている。Miklos, et al., 2017, Blood, 120 (21): 2243-2250。現在、イブルチニブ及び第二世代のBTK阻害剤は、腫瘍学及び免疫が関連する適応症、例えば関節リウマチのために研究されている。Akinleye, et al., 2013, J of Hematol Oncol. 6:59; Liu, et al., 2011, J Pharm and Exper Ther. 338 (1): 154-163; Di Paolo, et al., 2011, Nat Chem Biol. 7 (1): 41-50。

【0004】

【0004】 化学量論的阻害に代わる手段として、BTKのタンパク質分解は、BCRシグナル伝達を効果的に遮断することによってB細胞機能について劇的な結果を有し得る。BTKタンパク質の除去は、BTKキナーゼ活性及びタンパク質相互作用又はBTKの足場機能をなくす。BTKの特異的分解は、BTKをユビキチンリガーゼに動員し、このようにBTKのユビキチン化及びプロテアソーム分解を促進するヘテロ二官能性小分子を使用して達成され得る。サリドマイド誘導体、例えばレナリドミド又はポマリドマイドを使用して、ユビキチンリガーゼ複合体の構成要素であるセレブロン（CRBN）に潜在的な基質を動員することができる。この独特の治療的なアプローチは、化学量論的BTK阻害の機序と異なる、BTK活性及びBCRシグナル伝達を妨げるための作用機序を提示することができる。さらに、この分解的アプローチは、臨床的に観察されており、イブルチニブによる阻害に対する耐性を与える変異であるBTKのC481S変異型を効果的に標的とすることができる。Woyach, et al., 2012, Blood, 120 (6): 1175-1184, 2012。

【0005】

【0005】 CRBNによって標的タンパク質を破壊する分解化合物を使用することは、候補抗癌薬を既にもたらしめている。Okumura et al., 2020, Pharmaceuticals 13: 95。これらの薬物は、癌細胞を標的とするだけでなく、部分的に例えばIkaros及びAiolosを分解し、IL-2分泌を増加させることにより、強い免疫応答を引き起こす。これらの化合物の免疫調節性イミド薬（IMiD）部分は、強力な免疫効果に関与していると考えられる。一緒に、これらの分解化合物は、腫瘍成長を直接及び免疫系を介して妨げる。Quach et al., 2010, Leukemia 24: 22-32。

【0006】

【0006】 特定のこれらの化合物は、BTKを分解することに加えて活性を有することが発見された。特に、特定のBTK化合物は、免疫調節性イミド（IMiD）薬、例えばポマリドマイド及びレナリドミドと同様の活性を有する。CRBNへの結合により、IMiDは、一部には、非生理学的基質又はネオ基質の分解をもたらすことにより、CRBN

10

20

30

40

50

ユビキチンリガーゼ複合体の基質レパートリーを変化させる。他のIMiDと同様に、これらの化合物は、CRBNを伴う三元複合体の形成を促進し、ユビキチン化並びに2つの転写因子であるAiolos及びIkarosの分解をもたらすことができる。Gandhi et al., 2014, Brit. J. Haematol. 164(6):8111-821; Kronke et al., 2014, Science 343:301-305; Lu et al., 2013, Science 343:305-309。臨床的に、IMiDであるレナリドミドは、多発性骨髄腫(MM)、5q欠失を伴う骨髄異形成症候群(MDS)、マンツル細胞リンパ腫(MCL)、濾胞性リンパ腫(FL)及び辺縁帯リンパ腫(MZL)の処置のためにFDAにより承認されている。最適化されたIMiD薬であるポマリドマイドは、レナリドミドより強力であり、レナリドミド及びボルテゾミブの両方に対して抵抗性である患者を含めた再発したMM患者で有効性を示している。Ikaros及びAiolosを分解するこの意図的な二重活性は、明確な発癌標的BTKと共に、BTK調節及びIMiD調節の影響を受けやすい疾患及び障害の治療又は予防に有用な化合物を実現する。

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

概要

【0007】 本明細書で提供するのは、増進されたIMiD活性を伴ってブルトン型チロシンキナーゼを分解することができる化合物を投与することにより、疾患、障害又は状態の処置又は予防を、それを必要とする対象において行う方法である。本明細書で提供する実施例では、化合物は、増進されたIMiD活性を伴ってCRBNを動員し、BTKを分解することを示す。具体的には、特定の実施形態では、例示的な化合物は、Aiolos又はIkarosの分解を促進する一方、BTKを分解する。特定の実施形態では、化合物は、IMiD活性の別のマーカーであるIL-2も引き起こす。かなりのIMiD活性を伴ってBTKを分解することにより、化合物は、BTK調節及びIMiD調節の影響を受けやすい疾患及び障害の治療又は予防に有用である。

20

【0008】

【0008】 一態様では、本明細書で提供するのは、疾患、障害又は状態の処置又は予防を、それを必要とする対象において行う方法である。これらの方法は、増進されたIMiD活性を伴ってブルトン型チロシンキナーゼのタンパク質分解を誘発することができる、ある量の二官能性化合物を対象に投与するステップを含む。特定の実施形態では、その量は、疾患、障害又は状態を処置又は予防するのに有効である。特定の実施形態では、方法は、癌、例えばB細胞悪性腫瘍を処置又は予防するためのものである。

30

【0009】

【0009】 一態様では、本明細書で提供するのは、B細胞悪性腫瘍、障害又は状態の処置又は予防を、それを必要とする対象において行う方法である。これらの方法は、増進されたIMiD活性を伴ってブルトン型チロシンキナーゼのタンパク質分解を誘発することができる、ある量の二官能性化合物を対象に投与するステップを含む。特定の実施形態では、その量は、B細胞悪性腫瘍を処置又は予防するのに有効である。

【0010】

【0010】 別の態様では、本明細書で提供するのは、ブルトン型チロシンキナーゼの分解を、それを必要とする対象において行う方法である。これらの方法は、増進されたIMiD活性を伴ってブルトン型チロシンキナーゼのタンパク質分解を誘発することができる、ある量の二官能性化合物を対象に投与するステップを含む。特定の実施形態では、その量は、対象においてブルトン型チロシンキナーゼを分解するのに有効である。

40

【0011】

【0011】 別の態様では、本明細書で提供するのは、B細胞活性化の予防を、それを必要とする対象において行う方法である。これらの方法は、増進されたIMiD活性を伴ってブルトン型チロシンキナーゼのタンパク質分解を誘発することができる、ある量の二官能性化合物を対象に投与するステップを含む。特定の実施形態では、その量は、B細胞の

50

活性化を防止するのに有効である。

【0012】

【0012】 別の態様では、本明細書で提供するのは、変異ブルトン型チロシンキナーゼを分解する方法である。これらの方法は、変異ブルトン型チロシンキナーゼを発現している細胞と、増進されたIMiD活性を伴ってブルトン型チロシンキナーゼのタンパク質分解を誘発することができる、ある量の二官能性化合物とを接触させるステップを含む。特定の実施形態では、その量は、変異ブルトン型チロシンキナーゼを分解するのに有効である。特定の実施形態では、変異ブルトン型チロシンキナーゼは、C481変異である。特定の実施形態では、変異ブルトン型チロシンキナーゼは、C481S変異である。

【0013】

【0013】 これらの方法では、二官能性化合物は、増進されたIMiD活性を伴ってBTKを特異的に結合することができる部分を含む。特定の化合物が本明細書に記載される。化合物は、薬学的に許容される塩及び医薬組成物を含む任意の形態で投与することができる。特定の実施形態では、化合物は、経口投与される。

【0014】

【0014】 本明細書で提供する方法は、例えば、B細胞悪性腫瘍を含む癌を含む、ブルトン型チロシンキナーゼによって媒介される疾患、状態及び障害を処置又は予防するのに有用である。

【図面の簡単な説明】

【0015】

図の簡単な説明

【図1】 【0015】 比較対照化合物並びにイブルチニブ、アカラブルチニブ、ポマリドマイド及びレナリドミドと比較した、REC-1ヒトマントル細胞系に対する化合物5の効果を提供する。

【図2】 【0016】 化合物5がBTK及び免疫調節性セレブロンネオ基質Aiolosの両方を分解することを示す。

【図3】 【0017】 化合物5がイブルチニブ耐性腫瘍細胞系に対して活性であることを示す

【図4】 【0018】 80%のBTK分解が前臨床モデルで強力な抗腫瘍活性を推進することを示す。Ikaros及びAiolos分解は、治療的用量でも標的範囲を達成する。

【図5】 【0019】 全ての用量レベル及び悪性腫瘍にわたる、化合物5によって観察される強固なBTK分解を示す。

【図6】 【0020】 化合物5によるCLLを有する患者におけるBTKの急速及び持続性の分解を示す。

【図7】 【0021】 化合物5がより大きいIkaros分解を示す（セレブロン免疫調節作用と一致する）ことを示す。

【発明を実施するための形態】

【0016】

詳細な説明

【0022】 本明細書で提供するのは、ユビキチンタンパク質分解経路を介してブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）のタンパク質分解を誘発する二官能性化合物を使用する方法である。

【0017】

【0023】 本明細書で使用する場合、他に示さない限り、以下の定義を適用すべきである。

【0018】

定義

【0024】 本明細書における目的のために、化学元素は元素周期表、CASバージョン、Handbook of Chemistry and Physics、第75版に従って同定される。さらに、有機化学の一般原則は、“Organic Chemistry,” Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999及び“March’s Advanced Organic Chemistry,” 5t

10

20

30

40

h Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001 (それらの全内容が参照により本明細書に組み込まれている)に記載されている。

【0019】

【0025】 本明細書に記載のように、「IMiD」活性は、免疫調節性イミド薬活性を示す。特定の実施形態では、IMiD活性は、IMiD化合物に対するものである。特定の実施形態では、IMiD化合物は、サリドマイド、レナリドミド、ポマリドマイド、イベルドミド及びアプレミラストからなる群から選択される。特定の実施形態では、IMiD活性は、IMiD標的のダウンレギュレーションで測定される。特定の実施形態では、標的は、Aiolosである。特定の実施形態では、標的は、Ikarosである。特定の実施形態では、「増進されたIMiD活性」は、生理学的条件での50%超、60%超、70%超、75%超、80%超、85%超又は90%超のAiolosの最大分解を示す。特定の実施形態では、「低IMiD活性」は、生理学的条件での50%超、60%超、70%超、75%超、80%超、85%超又は90%超のIkarosの最大分解を示す。Aiolos分解についての例示的なアッセイは、本明細書の実施例で提供する。

10

【0020】

【0026】 本明細書に記載のように、「保護基」は、それに続く化学反応で化学選択性を得るために官能基の化学修飾によって分子中に導入される部分又は官能基を指す。標準的な保護基は、Wuts and Greene: "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis," 4th Ed, Wuts, P.G.M. and Greene, T.W., Wiley-Interscience, New York: 2006で提供されている。

20

【0021】

【0027】 本明細書に記載のように、本明細書における化合物は、例えば、本明細書に一般に例示されるか又は本記載の特定のクラス、サブクラス及び種によって例示されるものなど、1個以上の置換基で任意選択的に置換され得る。

【0022】

【0028】 本明細書で使用する場合、用語「ヒドロキシル」又は「ヒドロキシ」は、-OH部分を指す。

【0023】

【0029】 本明細書で使用する場合、用語「脂肪族」は、アルキル、アルケニル及びアルキニルという用語を包含し、これらのそれぞれは、下に記載するように任意選択的に置換されている。

30

【0024】

【0030】 本明細書で使用する場合、「アルキル」基は、1~12個（例えば、1~8個、1~6個又は1~4個）の炭素原子を含有する飽和脂肪族炭化水素基を指す。アルキル基は、直鎖状又は分岐状であり得る。アルキル基の例には、限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘプチル又は2-エチルヘキシルが含まれる。アルキル基は、1個以上の置換基、例えばハロ、ホスホ、脂環式（例えば、シクロアルキル又はシクロアルケニル）、ヘテロ脂環式（例えば、ヘテロシクロアルキル又はヘテロシクロアルケニル）、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アシル（例えば、（脂肪族）カルボニル、（脂環式）カルボニル又は（ヘテロ脂環式）カルボニル）、ニトロ、シアノ、アミド（例えば、（シクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキル）カルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル又はヘテロアリールアミノカルボニル）、アミノ（例えば、脂肪族アミノ、脂環式アミノ又はヘテロ脂環式アミノ）、スルホニル（例えば、脂肪族-SO₂-）、スルフィニル、スルファニル、スルホキシ、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド、オキソ、カルボキシ、カルバモイル、脂環式オキシ、ヘテロ脂環式オキシ、アリールオキ

40

50

シ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアリールアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ又はヒドロキシで置換され得る（すなわち任意選択的に置換され得る）。限定されないが、置換アルキルのいくつかの例には、カルボキシアルキル（例えば、 HOO C —アルキル、アルコキシカルボニルアルキル及びアルキルカルボニルオキシアルキル）、シアノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アシルアルキル、アラルキル、（アルコキシアリール）アルキル、（スルホニルアミノ）アルキル（例えば、（アルキル— SO_2 —アミノ）アルキル）、アミノアルキル、アミドアルキル、（脂環式）アルキル又はハロアルキルが含まれる。

【0025】

【0031】 本明細書で使用する場合、「アルケニル」基は、2～8個（例えば、2～12個、2～6個又は2～4個）の炭素原子及び少なくとも1個の二重結合を含有する脂肪族炭素基を指す。アルキル基と同様に、アルケニル基は、直鎖状又は分岐状であり得る。アルケニル基の例には、限定されないが、アリル、1—又は2—イソプロペニル、2—ブテニル及び2—ヘキセニルが含まれる。アルケニル基は、1個以上の置換基、例えばハロ、ホスホ、脂環式（例えば、シクロアルキル又はシクロアルケニル）、ヘテロ脂環式（例えば、ヘテロシクロアルキル又はヘテロシクロアルケニル）、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アロイル、ヘテロアロイル、アシル（例えば、（脂肪族）カルボニル、（脂環式）カルボニル又は（ヘテロ脂環式）カルボニル）、ニトロ、シアノ、アミド（例えば、（シクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキル）カルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル又はヘテロアリールアミノカルボニル）、アミノ（例えば、脂肪族アミノ、脂環式アミノ、ヘテロ脂環式アミノ又は脂肪族スルホニルアミノ）、スルホニル（例えば、アルキル— SO_2 —、脂環式— SO_2 —又はアリール— SO_2 —）、スルフィニル、スルファニル、スルホキシ、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド、オキソ、カルボキシ、カルバモイル、脂環式オキシ、ヘテロ脂環式オキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアラルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ又はヒドロキシで任意選択的に置換することができる。限定されないが、置換アルケニルのいくつかの例には、シアノアルケニル、アルコキシアルケニル、アシルアルケニル、ヒドロキシアルケニル、アラルケニル、（アルコキシアリール）アルケニル、（スルホニルアミノ）アルケニル（例えば、（アルキル— SO_2 —アミノ）アルケニル）、アミノアルケニル、アミドアルケニル、（脂環式）アルケニル又はハロアルケニルが含まれる。

【0026】

【0032】 本明細書で使用する場合、「アルキニル」基は、2～8個（例えば、2～12個、2～6個又は2～4個）の炭素原子を含有し、少なくとも1個の三重結合を有する脂肪族炭素基を指す。アルキニル基は、直鎖状又は分岐状であり得る。アルキニル基の例には、限定されないが、プロパルギル及びブチニルが含まれる。アルキニル基は、1個以上の置換基、例えばアロイル、ヘテロアロイル、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、スルホ、メルカプト、スルファニル（例えば、脂肪族スルファニル又は脂環式スルファニル）、スルフィニル（例えば、脂肪族スルフィニル又は脂環式スルフィニル）、スルホニル（例えば、脂肪族— SO_2 —、脂肪族アミノ— SO_2 —又は脂環式— SO_2 —）、アミド（例えば、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル、シクロアルキルカルボニルアミノ、アリールアミノカルボニル、アリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキル）カルボニルアミノ、（シクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ又はヘテロアリール

アミノカルボニル)、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、脂環式、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アシル(例えば、(脂環式)カルボニル又は(ヘテロ脂環式)カルボニル)、アミノ(例えば、脂肪族アミノ)、スルホキシ、オキソ、カルボキシ、カルバモイル、(脂環式)オキシ、(ヘテロ脂環式)オキシ又は(ヘテロアリール)アルコキシで任意選択的に置換することができる。

【0027】

【0033】 本明細書で使用する場合、「アミド」は、「アミノカルボニル」及び「カルボニルアミノ」の両方を包含する。これらの用語は、単独で又は別の基に関連して使用されるとき、アミド基、例えば $-N(R^X)-C(O)-R^Y$ 又は $-C(O)-N(R^X)-R^Y$ (末端に使用されるとき) 及び $-C(O)-N(R^X)-$ 又は $-N(R^X)-C(O)-$ (内部に使用されるとき) を指し、式中、 R^X 及び R^Y は、脂肪族、脂環式、アリール、芳香脂肪族、ヘテロ脂環式、ヘテロアリール又はヘテロ芳香脂肪族であり得る。アミド基の例には、アルキルアミド(例えば、アルキルカルボニルアミノ又はアルキルアミノカルボニル)、(ヘテロ脂環式)アミド、(ヘテロアラキル)アミド、(ヘテロアリール)アミド、(シクロアルキル)アルキルアミド、アリールアミド、アラキルアミド、(シクロアルキル)アルキルアミド又はシクロアルキルアミドが含まれる。

【0028】

【0034】 本明細書で使用する場合、「アミノ」基は、 $-NR^X R^Y$ を指し、式中、 R^X 及び R^Y のそれぞれは、独立して、水素(H若しくは $-H$)、脂肪族、脂環式、(脂環式)脂肪族、アリール、芳香脂肪族、ヘテロ脂環式、(ヘテロ脂環式)脂肪族、ヘテロアリール、カルボキシ、スルファニル、スルフィニル、スルホニル、(脂肪族)カルボニル、(脂環式)カルボニル、((脂環式)脂肪族)カルボニル、アリールカルボニル、(芳香脂肪族)カルボニル、(ヘテロ脂環式)カルボニル、((ヘテロ脂環式)脂肪族)カルボニル、(ヘテロアリール)カルボニル又は(ヘテロ芳香脂肪族)カルボニルであり、これらのそれぞれは、本明細書に定義されており、任意選択的に置換されている。アミノ基の例には、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はアリールアミノが含まれる。用語「アミノ」が末端基でない(例えば、アルキルカルボニルアミノ)とき、これは、 $-NR^X-$ によって表され、式中、 R^X は、上記に定義されているのと同じ意味を有する。

【0029】

【0035】 本明細書で使用する場合、「アラキル」、「アラコキシ」又は「アリールオキシアルキル」におけるように、単独で又はより大きい部分の部分として使用される「アリール」基は、単環式(例えば、フェニル);二環式(例えば、インデニル、ナフタレニル、テトラヒドロナフチル又はテトラヒドロインデニル);及び三環式(例えば、フルオレニルテトラヒドロフルオレニル、テトラヒドロアントラセニル又はアントラセニル)環系を指し、単環式環系は、芳香族であるか、又は二環式若しくは三環式環系における環の少なくとも1つは、芳香族である。二環式及び三環式基は、ベンゾ縮合2~3員炭素環式環を含む。例えば、ベンゾ縮合基は、2個以上の多い $C_{4\sim 8}$ 炭素環式部分と縮合しているフェニルを含む。アリールは、脂肪族(例えば、アルキル、アルケニル又はアルキニル);脂環式;(脂環式)脂肪族;ヘテロ脂環式;(ヘテロ脂環式)脂肪族;アリール;ヘテロアリール;アルコキシ;(脂環式)オキシ;(ヘテロ脂環式)オキシ;アリールオキシ;ヘテロアリールオキシ;(芳香脂肪族)オキシ;(ヘテロ芳香脂肪族)オキシ;アロイル;ヘテロアロイル;アミノ;オキソ(ベンゾ縮合二環式若しくは三環式アリールの非芳香族炭素環式環上);ニトロ;カルボキシ;アミド;アシル(例えば、(脂肪族)カルボニル;(脂環式)カルボニル);((脂環式)脂肪族)カルボニル;(芳香脂肪族)カルボニル;(ヘテロ脂環式)カルボニル;((ヘテロ脂環式)脂肪族)カルボニル;又は(ヘテロ芳香脂肪族)カルボニル);スルホニル(例えば、脂肪族 $-SO_2-$ 又はアミノ $-SO_2-$);スルフィニル(例えば、脂肪族 $-S(O)-$ 又は脂環式 $-S(O)-$);スルファニル(例えば、脂肪族 $-S-$);シアノ;ハロ;ヒドロキシ;メルカプト;スルホキシ;尿素;チオ尿素;スルファモイル;スルファミド;又はカルバモイルを含む

1 個以上の置換基で任意選択的に置換されている。代わりに、アリールは、非置換であり得る。

【0030】

【0036】 置換アリールの非限定的例には、ハロアリール（例えば、モノー、ジー（例えば、p, m-ジハロアリール）及び（トリハロ）アリール）；（カルボキシ）アリール（例えば、（アルコキシカルボニル）アリール、（（アラルキル）カルボニルオキシ）アリール及び（アルコキシカルボニル）アリール）；（アミド）アリール（例えば、（アミノカルボニル）アリール、（（（アルキルアミノ）アルキル）アミノカルボニル）アリール、（アルキルカルボニル）アミノアリール、（アリールアミノカルボニル）アリール及び（（（ヘテロアリール）アミノ）カルボニル）アリール）；アミノアリール（例えば、（（アルキルスルホニル）アミノ）アリール又は（（ジアルキル）アミノ）アリール）；（シアノアルキル）アリール；（アルコキシ）アリール；（スルファモイル）アリール（例えば、（アミノスルホニル）アリール）；（アルキルスルホニル）アリール；（シアノ）アリール；（ヒドロキシアルキル）アリール；（（アルコキシ）アルキル）アリール；（ヒドロキシ）アリール、（（カルボキシ）アルキル）アリール；（（（ジアルキル）アミノ）アルキル）アリール；（ニトロアルキル）アリール；（（（アルキルスルホニル）アミノ）アルキル）アリール；（（ヘテロ脂環式）カルボニル）アリール；（（アルキルスルホニル）アルキル）アリール；（シアノアルキル）アリール；（ヒドロキシアルキル）アリール；（アルキルカルボニル）アリール；アルキルアリール；（トリハロアルキル）アリール；p-アミノ-m-アルコキシカルボニルアリール；p-アミノ-m-シアノアリール；p-ハロ-m-アミノアリール；又は（m-（ヘテロ脂環式）-o-（アルキル））アリールが含まれる。

10

20

【0031】

【0037】 本明細書で使用する場合、「芳香脂肪族」、例えば「アラルキル」基は、アリール基で置換されている脂肪族基（例えば、C₁~4アルキル基）を指す。「脂肪族」、「アルキル」及び「アリール」は、本明細書に定義されている。芳香脂肪族、例えばアラルキル基の一例は、ベンジルである。

【0032】

【0038】 本明細書で使用する場合、「アラルキル」基は、アリール基で置換されているアルキル基（例えば、C₁~4アルキル基）を指す。「アルキル」及び「アリール」の両方は、上で定義されている。アラルキル基の一例は、ベンジルである。アラルキルは、1 個以上の置換基、例えば脂肪族（例えば、カルボキシアルキル、ヒドロキシアルキル又はハロアルキルを含むアルキル、アルケニル又はアルキニル、例えばトリフルオロメチル）、脂環式（例えば、シクロアルキル又はシクロアルケニル）、（シクロアルキル）アルキル、ヘテロシクロアルキル、（ヘテロシクロアルキル）アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、アロイル、ヘテロアロイル、ニトロ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アミド（例えば、アミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、（シクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキル）カルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ又はヘテロアラルキルカルボニルアミノ）、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アシル、メルカプト、アルキルスルファニル、スルホキシ、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド、オキソ又はカルバモイルで任意選択的に置換されている。

30

40

【0033】

【0039】 本明細書で使用する場合、「二環式環系」は、2 個の環を形成する 6~12（例えば、8~12 又は 9、10 又は 11）員構造を含み、2 個の環は、共通の少なくとも 1 個の原子（例えば、共通の 2 個の原子）を有する。二環式環系は、二脂環式（例えば、ビスシクロアルキル又はビスシクロアルケニル）、ビスシクロヘテロ脂肪族、二環式アリール

50

及び二環式ヘテロアリアルを含む。

【0034】

【0040】 本明細書で使用する場合、「脂環式」基は、それぞれが下で記載するように任意選択的に置換されている「シクロアルキル」基及び「シクロアルケニル」基を包含する。

【0035】

【0041】 本明細書で使用する場合、「シクロアルキル」基は、3～10個（例えば、5～10個）の炭素原子の飽和炭素環式単環式又は二環式（縮合若しくは架橋）環を指す。シクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチル、ノルボルニル、キュビル、オクタヒドロインデニル、デカヒドロナフチル、ビシクロ〔3.2.1〕オクチル、ビシクロ〔2.2.2〕オクチル、ビシクロ〔3.3.1〕ノニル、ビシクロ〔3.3.2〕デシル、ビシクロ〔2.2.2〕オクチル、アダマンチル又は（（アミノカルボニル）シクロアルキル）シクロアルキルが含まれる。

10

【0036】

【0042】 「シクロアルケニル」基は、本明細書で使用する場合、1個以上の二重結合を有する、3～10個（例えば、4～8個）の炭素原子の非芳香族炭素環式環を指す。シクロアルケニル基の例には、シクロペンテニル、1,4-シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、ヘキサヒドロインデニル、オクタヒドロナフチル、シクロヘキセニル、ビシクロ〔2.2.2〕オクテニル又はビシクロ〔3.3.1〕ノネニルが含まれる。

20

【0037】

【0043】 シクロアルキル又はシクロアルケニル基は、1個以上の置換基、例えばホスホ、脂肪族（例えば、アルキル、アルケニル若しくはアルキニル）、脂環式、（脂環式）脂肪族、ヘテロ脂環式、（ヘテロ脂環式）脂肪族、アリアル、ヘテロアリアル、アルコキシ、（脂環式）オキシ、（ヘテロ脂環式）オキシ、アリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシ、（芳香脂肪族）オキシ、（ヘテロ芳香脂肪族）オキシ、アロイル、ヘテロアロイル、アミノ、アミド（例えば、（脂肪族）カルボニルアミノ、（脂環式）カルボニルアミノ、（（脂環式）脂肪族）カルボニルアミノ、（アリアル）カルボニルアミノ、（芳香脂肪族）カルボニルアミノ、（ヘテロ脂環式）カルボニルアミノ、（（ヘテロ脂環式）脂肪族）カルボニルアミノ、（ヘテロアリアル）カルボニルアミノ若しくは（ヘテロ芳香脂肪族）カルボニルアミノ）、ニトロ、カルボキシ（例えば、 HOOC- 、アルコキシカルボニル若しくはアルキルカルボニルオキシ）、アシル（例えば、（脂環式）カルボニル、（（脂環式）脂肪族）カルボニル、（芳香脂肪族）カルボニル、（ヘテロ脂環式）カルボニル、（（ヘテロ脂環式）脂肪族）カルボニル若しくは（ヘテロ芳香脂肪族）カルボニル）、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、メルカプト、スルホニル（例えば、アルキル- SO_2- 及びアリアル- SO_2- ）、スルフィニル（例えば、アルキル- S(O)- ）、スルファニル（例えば、アルキル- S- ）、スルホキシ、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド、オキソ又はカルバモイルで任意選択的に置換することができる。

30

【0038】

【0044】 本明細書で使用する場合、用語「ヘテロ脂環式」は、ヘテロシクロアルキル基及びヘテロシクロアルケニル基を包含し、これらのそれぞれは、下で記載するように任意選択的に置換されている。

40

【0039】

【0045】 本明細書で使用する場合、「ヘテロシクロアルキル」基は、3～10員単環式又は二環式（縮合、架橋若しくはスピロ）（例えば、5～10員単環式又は二環式）飽和環構造を指し、環原子の1つ以上は、ヘテロ原子（例えば、窒素（N）、酸素（O）、硫黄（S）又はこれらの組合せ）である。ヘテロシクロアルキル基の非限定的例には、ペリジル、ペラジル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル、1,4-ジオキサラニル、1,4-ジチアニル、1,3-ジオキサラニル、オキサゾリジル、イソオキサゾ

50

リジル、モルホリニル、チオモルホリニル、オクタヒドロベンゾフリル、オクタヒドロクロメニル、オクタヒドロチオクロメニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロピリンジニル、デカヒドロキノリニル、オクタヒドロベンゾ [b] チオフェニル、2-オキサ-ビシクロ [2. 2. 2] オクチル、1-アザ-ビシクロ [2. 2. 2] オクチル、3-アザ-ビシクロ [3. 2. 1] オクチル、デカヒドロ-2, 7-ナフチリジン、2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン、2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン、オクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール、オクタヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-b] ピリジン及び2, 6-ジオキサトリシクロ [3. 3. 1. 0^{3, 7}] ノニルが含まれる。単環式ヘテロシクロアルキル基は、フェニル部分と縮合して、構造、例えばテトラヒドロイソキノリンを形成することができ、これは、ヘテロアリールとして分類される。

10

【0040】

【0046】 「ヘテロシクロアルケニル」基は、本明細書で使用する場合、1個以上の二重結合を有する単環式又は二環式（例えば、5～10員単環式又は二環式）非芳香族環構造を指し、環原子の1つ以上は、ヘテロ原子（例えば、N、O又はS）である。単環式及び二環式ヘテロ脂環式は、標準的な化学命名法によって付番する。

【0041】

【0047】 ヘテロシクロアルキル又はヘテロシクロアルケニル基は、1個以上の置換基、例えばホスホ、脂肪族（例えば、アルキル、アルケニル若しくはアルキニル）、脂環式、（脂環式）脂肪族、ヘテロ脂環式、（ヘテロ脂環式）脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、（脂環式）オキシ、（ヘテロ脂環式）オキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、（芳香脂肪族）オキシ、（ヘテロ芳香脂肪族）オキシ、アロイル、ヘテロアロイル、アミノ、アミド（例えば、（脂肪族）カルボニルアミノ、（脂環式）カルボニルアミノ、（（脂環式）脂肪族）カルボニルアミノ、（アリール）カルボニルアミノ、（芳香脂肪族）カルボニルアミノ、（ヘテロ脂環式）カルボニルアミノ、（（ヘテロ脂環式）脂肪族）カルボニルアミノ、（ヘテロアリール）カルボニルアミノ若しくは（ヘテロ芳香脂肪族）カルボニルアミノ）、ニトロ、カルボキシ（例えば、HOOC-、アルコキシカルボニル若しくはアルキルカルボニルオキシ）、アシル（例えば、（脂環式）カルボニル、（（脂環式）脂肪族）カルボニル、（芳香脂肪族）カルボニル、（ヘテロ脂環式）カルボニル、（（ヘテロ脂環式）脂肪族）カルボニル若しくは（ヘテロ芳香脂肪族）カルボニル）、ニトロ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、メルカプト、スルホニル（例えば、アルキルスルホニル若しくはアリールスルホニル）、スルフィニル（例えば、アルキルスルフィニル）、スルファニル（例えば、アルキルスルファニル）、スルホキシ、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド、オキソ又はカルバモイルで任意選択的に置換することができる。

20

30

【0042】

【0048】 「ヘテロアリール」基は、本明細書で使用する場合、4～15個の環原子を有する単環式、二環式又は三環式環系を指し、環原子の1つ以上は、ヘテロ原子（例えば、N、O、S又はこれらの組合せ）であり、単環式環系は、芳香族であるか、又は二環式若しくは三環式環系における環の少なくとも1つは、芳香族である。ヘテロアリール基は、2～3個の環を有するベンゾ縮合環系を含む。例えば、ベンゾ縮合基は、1個若しくは2個の4～8員ヘテロ脂環式部分と縮合しているベンゾ（例えば、インドリジル、インドリル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリニル、ベンゾ [b] フリル、ベンゾ [b] チオフェニル、キノリニル又はイソキノリニル）を含む。ヘテロアリールのいくつかの例は、アゼチジニル、ピリジル、1H-インダゾリル、フリル、ピロリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ベンゾフリル、イソキノリニル、ベンズチアゾリル、キサンテン、チオキサンテン、フェノチアジン、ジヒドロインドール、ベンゾ [1, 3] ジオキソール、ベンゾ [b] フリル、ベンゾ [b] チオフェニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンズチアゾリル、プリル、シンノリル、キノリル、キナゾリル、フタラジル、キナゾリル、キノキサリル、イソキノリル、4H-キノリジル、ベンゾ-1, 2, 5-チアジアゾリル又は1, 8-ナフチリジルである。ヘ

40

50

テロアリーの他の例には、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン及び4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジンが含まれる。

【0043】

【0049】 限定されないが、単環式ヘテロアリールは、フリル、チオフェン-イル、2H-ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ピリジル、ピリダジル、ピリミジル、ピラゾリル、ピラジル又は1, 3, 5-トリアジルを含む。単環式ヘテロアリールは、標準的な化学命名法によって付番する。

【0044】

【0050】 限定されないが、二環式ヘテロアリールは、インドリジル、インドリル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリニル、ベンゾ[b]フリル、ベンゾ[b]チオフェニル、キノリニル、イソキノリニル、インダゾリル、ベンズイミダジル、ベンズチアゾリル、プリニル、4H-キノリジル、キノリル、イソキノリル、シンノリル、フタラジル、キナゾリル、キノキサリル、1, 8-ナフチリジル又はプテリジルを含む。二環式ヘテロアリールは、標準的な化学命名法によって付番する。

【0045】

【0051】 ヘテロアリールは、1個以上の置換基、例えば脂肪族（例えば、アルキル、アルケニル若しくはアルキニル）；脂環式；（脂環式）脂肪族；ヘテロ脂環式；（ヘテロ脂環式）脂肪族；アリール；ヘテロアリール；アルコキシ；（脂環式）オキシ；（ヘテロ脂環式）オキシ；アリールオキシ；ヘテロアリールオキシ；（芳香脂肪族）オキシ；（ヘテロ芳香脂肪族）オキシ；アロイル；ヘテロアロイル；アミノ；オキソ（二環式若しくは三環式ヘテロアリールの非芳香族炭素環式環若しくは複素環式環上）；カルボキシ；アミド；アシル（例えば、脂肪族カルボニル；（脂環式）カルボニル；（（脂環式）脂肪族）カルボニル；（芳香脂肪族）カルボニル；（ヘテロ脂環式）カルボニル；（（ヘテロ脂環式）脂肪族）カルボニル；若しくは（ヘテロ芳香脂肪族）カルボニル）；スルホニル（例えば、脂肪族スルホニル若しくはアミノスルホニル）；スルフィニル（例えば、脂肪族スルフィニル）；スルファニル（例えば、脂肪族スルファニル）；ニトロ；シアノ；ハロ；ヒドロキシ；メルカプト；スルホキシ；尿素；チオ尿素；スルファモイル；スルファミド；又はカルバモイルで任意選択的に置換されている。代わりに、ヘテロアリールは、非置換であり得る。

【0046】

【0052】 置換ヘテロアリールの非限定的例には、（ハロ）ヘテロアリール（例えば、モノ-及びジ-（ハロ）ヘテロアリール）；（カルボキシ）ヘテロアリール（例えば、（アルコキシカルボニル）ヘテロアリール）；シアノヘテロアリール；アミノヘテロアリール（例えば、（（アルキルスルホニル）アミノ）ヘテロアリール及び（（ジアルキル）アミノ）ヘテロアリール）；（アミド）ヘテロアリール（例えば、アミノカルボニルヘテロアリール、（（アルキルカルボニル）アミノ）ヘテロアリール、（（（（アルキル）アミノ）アルキル）アミノカルボニル）ヘテロアリール、（（（ヘテロアリール）アミノ）カルボニル）ヘテロアリール、（（ヘテロ脂環式）カルボニル）ヘテロアリール及び（（アルキルカルボニル）アミノ）ヘテロアリール）；（シアノアルキル）ヘテロアリール；（アルコキシ）ヘテロアリール；（スルファモイル）ヘテロアリール（例えば、（アミノスルホニル）ヘテロアリール）；（スルホニル）ヘテロアリール（例えば、（アルキルスルホニル）ヘテロアリール）；（ヒドロキシアルキル）ヘテロアリール；（アルコキシアルキル）ヘテロアリール；（ヒドロキシ）ヘテロアリール；（（カルボキシ）アルキル）ヘテロアリール；（（（ジアルキル）アミノ）アルキル）ヘテロアリール；（ヘテロ脂環式）ヘテロアリール；（脂環式）ヘテロアリール；（ニトロアルキル）ヘテロアリール；（（（アルキルスルホニル）アミノ）アルキル）ヘテロアリール；（（アルキルスルホニル）アルキル）ヘテロアリール；（シアノアルキル）ヘテロアリール；（アシル）ヘテロアリール（例えば、（アルキルカルボニル）ヘテロアリール）；（アルキル）ヘテロアリール；又は（ハロアルキル）ヘテロアリール（例えば、トリハロアルキルヘテロアリール）

が含まれる。

【0047】

【0053】 本明細書で使用する場合、「ヘテロ芳香脂肪族」（例えば、ヘテロアラルキル基）は、ヘテロアリール基で置換されている脂肪族基（例えば、C₁～4アルキル基）を指す。「脂肪族」、「アルキル」及び「ヘテロアリール」は、上で定義されている。

【0048】

【0054】 本明細書で使用する場合、「ヘテロアラルキル」基は、ヘテロアリール基で置換されているアルキル基（例えば、C₁～4アルキル基）を指す。「アルキル」及び「ヘテロアリール」の両方は、上で定義されている。ヘテロアラルキルは、1個以上の置換基、例えばアルキル（カルボキシアルキル、ヒドロキシアルキル及びハロアルキル、例えばトリフルオロメチルを含む）、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、ヘテロシクロアルキル、（ヘテロシクロアルキル）アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、アロイル、ヘテロアロイル、ニトロ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、（シクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキル）カルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アシル、メルカプト、アルキルスルファニル、スルホキシ、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド、オキソ又はカルバモイルで任意選択的に置換されている。

10

20

【0049】

【0055】 本明細書で使用する場合、「環状部分」及び「環式基」は、脂環式、ヘテロ脂環式、アリール又はヘテロアリールを含む単環式、二環式及び三環式環系を指し、これらのそれぞれは、従前に定義されている。

【0050】

【0056】 本明細書で使用する場合、「架橋二環式環系」は、環が架橋している二環式ヘテロ脂環式環系又は二環式シクロ脂肪族環系を指す。架橋二環式環系の例には、限定されないが、アダマンタニル、ノルボルナニル、ビシクロ[3.2.1]オクチル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、ビシクロ[3.3.1]ノニル、ビシクロ[3.3.2]デシル、2-オキサビシクロ[2.2.2]オクチル、1-アザビシクロ[2.2.2]オクチル、3-アザビシクロ[3.2.1]オクチル及び2,6-ジオキサートリシクロ[3.3.1.0^{3,7}]ノニルが含まれる。架橋二環式環系は、1個以上の置換基、例えばアルキル（カルボキシアルキル、ヒドロキシアルキル及びハロアルキル、例えばトリフルオロメチルを含む）、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、ヘテロシクロアルキル、（ヘテロシクロアルキル）アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、アロイル、ヘテロアロイル、ニトロ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、（シクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキル）カルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アシル、メルカプト、アルキルスルファニル、スルホキシ、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド、オキソ又はカルバモイルで任意選択的に置換することができる。

30

40

【0051】

【0057】 本明細書で使用する場合、「アシル」基は、ホルミル基又はR^x-C(O)-（例えば、アルキル-C(O)-、「アルキルカルボニル」とも称される）を指し、式

50

中、 R^X 及び「アルキル」は、従前に定義されている。アセチル及びピバロイルは、アシル基の例である。

【0052】

【0058】 本明細書で使用する場合、「アロイル」又は「ヘテロアロイル」は、アリール- $C(O)-$ 又はヘテロアリール- $C(O)-$ を指す。アロイル又はヘテロアロイルのアリール及びヘテロアリール部分は、本明細書で従前に定義されているように任意選択的に置換されている。

【0053】

【0059】 本明細書で使用する場合、「アルコキシ」基は、アルキル- $O-$ 基を指し、「アルキル」は、本明細書で従前に定義されている。

10

【0054】

【0060】 本明細書で使用する場合、「カルバモイル」基は、構造 $-O-CO-NR^X R^Y$ 又は $-NR^X-CO-O-R^Z$ を有する基を指し、式中、 R^X 及び R^Y は、上で定義されており、 R^Z は、脂肪族、アリール、芳香脂肪族、ヘテロ脂環式、ヘテロアリール又はヘテロ芳香脂肪族であり得る。

【0055】

【0061】 本明細書で使用する場合、「カルボキシ」基は、 $-COOH$ （末端基として使用されるとき）；又は $-OC(O)-$ 若しくは $-C(O)O-$ （内部基として使用されるとき）を指す。

【0056】

20

【0062】 本明細書で使用する場合、エステルは、 $-COOR^X$ （末端基として使用されるとき）；又は $-COOR^X-$ （内部基として使用されるとき）を指し、式中、 R^X は上で定義されている。

【0057】

【0063】 本明細書で使用する場合、ホルメートは、 $-OC(O)H$ を指す。

【0058】

【0064】 本明細書で使用する場合、アセテートは、 $-OC(O)R^X$ を指し、式中、 R^X は上で定義されている。

【0059】

【0065】 本明細書で使用する場合、「ハロ脂肪族」基は、1～3個のハロゲンで置換されている脂肪族基を指す。例えば、ハロアルキルという用語は、基 $-CF_3$ を含む。

30

【0060】

【0066】 本明細書で使用する場合、「メルカプト」又は「スルフヒドリル」基は、 $-SH$ を指す。

【0061】

【0067】 本明細書で使用する場合、「スルホ」基は、 $-SO_3H$ 若しくは $-SO_3R^X$ （末端に使用されるとき）又は $-S(O)_3-$ （内部に使用されるとき）を指す。

【0062】

【0068】 本明細書で使用する場合、「スルファミド」基は、構造 $-NR^X-S(O)_2-NR^Y R^Z$ （末端に使用されるとき）及び $-NR^X-S(O)_2-NR^Y-$ （内部に使用されるとき）を指し、式中、 R^X 、 R^Y 及び R^Z は、上で定義されている。

40

【0063】

【0069】 本明細書で使用する場合、「スルファモイル」基は、構造 $-O-S(O)_2-NR^Y R^Z$ を指し、式中、 R^Y 及び R^Z は、上で定義されている。

【0064】

【0070】 本明細書で使用する場合、「スルホンアミド」基は、構造 $-S(O)_2-NR^X R^Y$ 若しくは $-NR^X-S(O)_2-R^Z$ （末端に使用されるとき）；又は $-S(O)_2-NR^X-$ 若しくは $-NR^X-S(O)_2-$ （内部に使用されるとき）を指し、式中、 R^X 、 R^Y 及び R^Z は上で定義されている。

【0065】

50

【0071】 本明細書で使用するように、「スルファニル」基は、 $-S-R^X$ （末端に使用されるとき）及び $-S-$ （内部に使用されるとき）を指し、式中、 R^X は上で定義されている。スルファニルの例には、脂肪族 $-S-$ 、脂環式 $-S-$ 、アリール $-S-$ などが含まれる。

【0066】

【0072】 本明細書で使用するように、「スルフィニル」基は、 $-S(O)-R^X$ （末端に使用されるとき）及び $-S(O)-$ （内部に使用されるとき）を指し、式中、 R^X は上で定義されている。スルフィニル基の例は、脂肪族 $-S(O)-$ 、アリール $-S(O)-$ 、（脂環式（脂肪族）） $-S(O)-$ 、シクロアルキル $-S(O)-$ 、ヘテロ脂環式 $-S(O)-$ 、ヘテロアリール $-S(O)-$ 及び／又は同様のものを含む。

10

【0067】

【0073】 本明細書で使用する場合、「スルホニル」基は、 $-S(O)_2-R^X$ （末端に使用されるとき）及び $-S(O)_2-$ （内部に使用されるとき）を指し、式中、 R^X は上で定義されている。スルホニル基の例には、脂肪族 $-S(O)_2-$ 、アリール $-S(O)_2-$ 、（脂環式（脂肪族）） $-S(O)_2-$ 、脂環式 $-S(O)_2-$ 、ヘテロ脂環式 $-S(O)_2-$ 、ヘテロアリール $-S(O)_2-$ 、（脂環式（アミド（脂肪族））） $-S(O)_2-$ 及び／又は同様のものが含まれる。

【0068】

【0074】 本明細書で使用する場合、「スルホキシ」基は、 $-O-S(O)-R^X$ 又は $-S(O)-O-R^X$ （末端に使用されるとき）及び $-O-S(O)-$ 又は $-S(O)-O-$ （内部に使用されるとき）を指し、式中、 R^X は上で定義されている。

20

【0069】

【0075】 本明細書で使用する場合、「ハロゲン」又は「ハロ」基は、フッ素（F）、塩素（Cl）、臭素（Br）又はヨウ素（I）を指す。

【0070】

【0076】 本明細書で使用する場合、カルボキシという用語によって包含される「アルコキシカルボニル」は、単独で又は別の基に関連して使用されて、アルキル $-O-C(O)-$ などの基を指す。

【0071】

【0077】 本明細書で使用する場合、「アルコキシアルキル」は、アルキル基、例えばアルキル $-O-$ アルキルを指し、式中、アルキルは上で定義されている。

30

【0072】

【0078】 本明細書で使用する場合、「カルボニル」は、 $-C(O)-$ を指す。

【0073】

【0079】 本明細書で使用する場合、「オキシ」は、 $=O$ を指す。

【0074】

【0080】 本明細書で使用する場合、用語「ホスホ」は、ホスフィネート及びホスホネートを指す。ホスフィネート及びホスホネートの例は、 $-P(O)(R^P)_2$ を含み、式中、 R^P は、脂肪族、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、（脂環式）オキシ、（ヘテロ脂環式）オキシ、アリール、ヘテロアリール、脂環式又はアミノである。

40

【0075】

【0081】 本明細書で使用する場合、「アミノアルキル」は、構造 $(R^X)_2N-$ アルキルを指す。

【0076】

【0082】 本明細書で使用する場合、「シアノアルキル」は、構造 $(NC)-$ アルキルを指す。

【0077】

【0083】 本明細書で使用する場合、「尿素」基は、構造 $-NR^X-CO-NR^YR^Z$ を指し、「チオ尿素」基は、構造 $-NR^X-CS-NR^YR^Z$ （それぞれが末端に使用さ

50

れるとき) 及び $-NR^X-CO-NR^Y-$ 又は $-NR^X-CS-NR^Y-$ (それぞれが内部に使用されるとき) を指し、式中、 R^X 、 R^Y 及び R^Z は、上で定義されている。

【0078】

【0084】 本明細書で使用する場合、「グアニジン」基は、構造 $-N=C(N(R^X R^Y))N(R^X R^Y)$ 又は $-NR^X-C(=NR^X)NR^X R^Y$ を指し、式中、 R^X 及び R^Y は、上で定義されている。

【0079】

【0085】 本明細書で使用する場合、用語「アミジノ」基は、構造 $-C=(NR^X)N(R^X R^Y)$ を指し、式中、 R^X 及び R^Y は、上で定義されている。

【0080】

【0086】 本明細書で使用する場合、用語「ビシナル」は一般に、2個以上の炭素原子を含む基上の置換基の配置を指し、置換基は、隣接する炭素原子に付着している。

【0081】

【0087】 本明細書で使用する場合、用語「ジェミナル」は一般に、2個以上の炭素原子を含む基上の置換基の配置を指し、置換基は、同じ炭素原子に付着している。

【0082】

【0088】 用語「末端に」及び「内部に」は、置換基内の基の位置を指す。基が化学構造の残りの部分にさらに結合していない置換基の端部に存在するとき、基は、末端である。カルボキシアルキル (すなわち $R^X O(O)C-$ アルキル) は、末端に使用されるカルボキシ基の一例である。基が化学構造の置換基の中央又は末端に存在するとき、基は内部である。アルキルカルボキシ (例えば、アルキル $-C(O)O-$ 又はアルキル $-OC(O)-$) 及びアルキルカルボキシアリール (例えば、アルキル $-C(O)O-$ アリール 又はアルキル $-O(CO)-$ アリール) は、内部に使用されるカルボキシ基の例である。

【0083】

【0089】 本明細書で使用する場合、「脂肪族鎖」は、分岐状又は直鎖状脂肪族基 (例えば、アルキル基、アルケニル基又はアルキニル基) を指す。直鎖状脂肪族鎖は、構造 $-[CH_2]_v-$ (式中、 v は、1~12である) を有する。分岐状脂肪族鎖は、1個以上の脂肪族基で置換されている直鎖状脂肪族鎖である。分岐状脂肪族鎖は、構造 $-[CQ Q]_v-$ (式中、各 Q は、独立して、水素 (H 若しくは $-H$) 又は脂肪族基である) を有する。しかし、 Q は、少なくとも1つの場合に脂肪族基であるべきである。脂肪族鎖という用語は、アルキル鎖、アルケニル鎖及びアルキニル鎖を含み、アルキル、アルケニル及びアルキニルは、上で定義されている。

【0084】

【0090】 語句「任意選択的に置換されている」は、語句「置換されているか又は非置換である」と本明細書で互換的に使用される。本明細書に記載のように、本明細書における化合物は、上で一般に例示されるか又は本記載の特定のクラス、サブクラス及び種によって例示されるように、1個以上の置換基で任意選択的に置換することができる。本明細書に記載のように、可変部分 R 、 R^1 、 R^2 、 L 、 Y 及び Z 並びに本明細書に記載される式 $A \sim X$ 又は $I \sim IV$ に含有される他の可変部分は、特定の基、例えばアルキル及びアリールを包含する。他に断りのない限り、可変部分 R 、 R^{10} 、 R^A 、 R^1 、 R^2 、 L 、 L^1 、 D 、 W 、 E 、 V 、 G 、 Y 及び Z 並びにその中に含有される他の可変部分についての特定の基のそれぞれは、本明細書に記載される1個以上の置換基で任意選択的に置換することができる。特定の基の各置換基は、1~3個のハロ、シアノ、オキソ、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、アリール、脂環式、ヘテロ脂環式、ヘテロアリール、ハロアルキル及びアルキルでさらに任意選択的に置換されている。例えば、アルキル基は、アルキルスルファニルで置換することができ、アルキルスルファニルは、1~3個のハロ、シアノ、オキソ、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、アリール、ハロアルキル及びアルキルで任意選択的に置換することができる。さらなる例として、(シクロアルキル)カルボニルアミノのシクロアルキル部分は、1~3個のハロ、シアノ、アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロアルキル及びアルキルで任意選択的に置換することができる。2個

10

20

30

40

50

のアルコキシ基が同じ原子又は隣接する原子に結合しているとき、2個のアルコキシ基は、それらが結合している原子と一緒に環を形成することができる。

【0085】

【0091】 本明細書で使用する場合、用語「置換されている」は、用語「任意選択的に」に先行されるか又は先行されないかを問わず、一般に、所与の構造における水素原子を指定した置換基の基で置き換えることを指す。特定の置換基は、上記の定義並びに下記の化合物の説明及びその例に記載されている。他に示さない限り、任意選択的に置換されている基は、基のそれぞれの置換可能な位置に置換基を有することができ、任意の所与の構造における複数の位置が、指定した基から選択される複数の置換基で置換することができる。置換基は、全ての位置で同じであるか又は異なり得る。環置換基、例えばヘテロシクロアルキルは、別の環、例えばシクロアルキルに結合して、スピロ二環式環系を形成することができ、例えば、両方の環は、1個の共通の原子を共有する。スピロヘテロシクロアルキルの非限定的例は、

10

【化1】



2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン ;



2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン ;



3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン ;



3-アザスピロ[5.5]ウンデカン ; 及び 2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン

20

を含む。

【0086】

【0092】 当業者が認識するように、本記載によって構想される置換基の組合せは、安定又は化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすそれらの組合せである。

【0087】

【0093】 本明細書で使用する場合、語句「安定又は化学的に実現可能」は、本明細書に開示されている目的の1つ以上のためのそれらの生成、検出並びにそれらの回収、精製及び使用を可能とする条件に供したとき、実質的に変化しない化合物を指す。一部の実施形態では、安定な化合物又は化学的に実現可能な化合物は、40℃若しくはそれ未満の温度で水分又は他の化学反応条件の非存在下で、少なくとも1週間保持されたとき実質的に変化しないものである。

30

【0088】

【0094】 本明細書で使用する場合、「有効量」は、処置された患者に対して治療効果を与えるのに必要とされる量として定義され、典型的には、患者の年齢、表面積、体重及び状態に基づいて決定される。動物及びヒトについての投与量の相互関係（体表の平方メートル当たりのミリグラムをベースとする）は、Freireich et al., Cancer Chemother. Rep., 50: 219 (1966)によって記載されている。体表面積は、患者の身長及び体重から概ね決定し得る。例えば、Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, New York, 537 (1970)を参照されたい。本明細書で使用する場合、「患者」は、ヒトを含む哺乳動物を指す。

40

【0089】

【0095】 本明細書で使用する場合、用語「約」は、ある値の±10%以内を意味する。例えば、約100mg/kgである用量は、用量が90mg/kg～110mg/kgであり得ることを実現する。さらなる例として、約50%～約100%の範囲の量のさらなる治療剤は、さらなる治療剤の量が45～55%から90～110%の範囲であることを実現する。本明細書に記載される他の値を記述するために使用されるとき、当業者は用

50

語「約」の範囲及び適用を認識する。

【0090】

【0096】 他に記述しない限り、本明細書で示す構造は、構造の全ての異性体（例えば、鏡像異性、ジアステレオマー及び幾何（又は配座））形態；例えば、各不斉中心についての（R）-及び（S）-配置、（Z）-及び（E）-二重結合異性体並びに（Z）-及び（E）-配座異性体を含むことも意味する。したがって、本化合物の単一の立体化学的異性体並びに鏡像異性、ジアステレオマー及び幾何（又は配座）混合物は、本記載の範囲内である。代わりに、本明細書で使用する場合、「鏡像体過剰率（ee）」は、例えば、単一の不斉中心を含有するキラル物質の純度を説明する無次元モル比を指す。例えば、0の鏡像体過剰率は、ラセミを示す（例えば、エナンチオマーの50：50混合物又は他のものより1つのエナンチオマーが過剰でない）。さらなる例として、99の鏡像体過剰率は、殆ど立体化学的に純粋な鏡像異性化合物を示す（すなわち他のエナンチオマーより大きく過剰の1つのエナンチオマー）。鏡像体過剰率、 $ee\% = ([(R) - \text{化合物}] - [(S) - \text{化合物}]) / ([(R) - \text{化合物}] + [(S) - \text{化合物}]) \times 100$ 、ここで、 $(R) - \text{化合物} > (S) - \text{化合物}$ ；又は $ee\% = ([(S) - \text{化合物}] - [(R) - \text{化合物}]) / ([(S) - \text{化合物}] + [(R) - \text{化合物}]) \times 100$ 、ここで、 $(S) - \text{化合物} > (R) - \text{化合物}$ である。さらに、本明細書で使用する場合、「ジアステレオマー過剰率（de）」は、複数の不斉中心を含有するキラル物質の純度を説明する無次元モル比を指す。例えば、0のジアステレオマー過剰率は、ジアステレオ異性体の等モル混合物を示す。さらなる例として、99のジアステレオマー過剰率は、殆ど立体化学的に純粋なジアステレオマー化合物を示す（すなわち他のジアステレオマーより大きく過剰の1つのジアステレオマー）。ジアステレオマー過剰率は、eeと同様の方法によって計算し得る。当業者が認識するように、deは、deパーセント（de%）として通常報告される。de%は、ee%と同様の様式で計算し得る。

10

20

【0091】

【0097】 特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物又は阻害剤は、0超のee、de、ee%又はde%を有する。例えば、特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物又は阻害剤は、10のee、de、ee%又はde%を有する。特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物又は阻害剤は、25のee、de、ee%又はde%を有する。特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物又は阻害剤は、50のee、de、ee%又はde%を有する。特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物又は阻害剤は、75のee、de、ee%又はde%を有する。

30

【0092】

【0098】 特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物又は阻害剤は、90～100のee、de、ee%又はde%範囲を有する。特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物又は阻害剤は、95～100のee、de、ee%又はde%範囲を有する。特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物又は阻害剤は、97～100のee、de、ee%又はde%範囲を有する。特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物又は阻害剤は、98～100のee、de、ee%又はde%範囲を有する。特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物又は阻害剤は、99～100のee、de、ee%又はde%範囲を有する。

40

【0093】

【0099】 本明細書に記載される化合物又は阻害剤の一実施形態では、ee、de、ee%又はde%は、1である。本明細書に記載される化合物又は阻害剤の一実施形態では、ee、de、ee%又はde%は、2である。本明細書に記載される化合物又は阻害剤の一実施形態では、ee、de、ee%又はde%は、3である。本明細書に記載される化合物又は阻害剤の一実施形態では、ee、de、ee%又はde%は、4である。本明細書に記載される化合物又は阻害剤の一実施形態では、ee、de、ee%又はde%は、5である。本明細書に記載される化合物又は阻害剤の一実施形態では、ee、de、ee%又はde%は、6である。本明細書に記載される化合物又は阻害剤の一実施形態では

50

50

[illegible]

化合物又は阻害剤の一実施形態では、ee、de、ee%又はde%は、89である。本明細書に記載される化合物又は阻害剤の一実施形態では、ee、de、ee%又はde%は、90である。本明細書に記載される化合物又は阻害剤の一実施形態では、ee、de、ee%又はde%は、91である。本明細書に記載される化合物又は阻害剤の一実施形態では、ee、de、ee%又はde%は、92である。本明細書に記載される化合物又は阻害剤の一実施形態では、ee、de、ee%又はde%は、93である。本明細書に記載される化合物又は阻害剤の一実施形態では、ee、de、ee%又はde%は、94である。本明細書に記載される化合物又は阻害剤の一実施形態では、ee、de、ee%又はde%は、95である。本明細書に記載される化合物又は阻害剤の一実施形態では、ee、de、ee%又はde%は、96である。本明細書に記載される化合物又は阻害剤の一実施形態では、ee、de、ee%又はde%は、97である。本明細書に記載される化合物又は阻害剤の一実施形態では、ee、de、ee%又はde%は、98である。本明細書に記載される化合物又は阻害剤の一実施形態では、ee、de、ee%又はde%は、99である。本明細書に記載される化合物又は阻害剤の一実施形態では、ee、de、ee%又はde%は、100である。特定の実施形態では、本明細書で表1に記載される化合物又は阻害剤は、このパラグラフ内で記載するようなee、de、ee%又はde%を有する。特定の実施形態では、実施例及び／又は生物学的実施例に記載するような化合物1〜22のいずれかは、このパラグラフ内で記載するようなee、de、ee%又はde%を有する。他に記述しない限り、本記載の化合物の全ての互変異性形態は、本記載の範囲内である。さらに、他に記述しない限り、本明細書に示す構造は、1個以上の同位体的

10

20

に濃縮された原子の存在下でのみ異なる化合物を含むことも意味する。例えば、重水素若しくはトリチウムによる水素の置換又は ^{13}C —若しくは ^{14}C —が濃縮された炭素による炭素の置換を除いて本構造を有する化合物は、本記載の範囲内である。このような化合物は、例えば、生物学的アッセイにおける分析ツール若しくはプローブ又は治療剤として有用である。

【0094】

【00100】 本明細書で使用する場合、用語「& 1」は、化合物内の特定の化学元素又は原子（例えば、炭素）における「& 1」表記を含む化合物が、留意した化学元素又は原子における2つの立体異性体の混合物として調製されたことを意味する（例えば、上記のようなde又はde%を有するジアステレオマー混合物）。

30

【0095】

【00101】 化学構造及び命名法は、ChemDraw、バージョン11.0.1、Cambridge、MAによって得られる。

【0096】

【00102】 記述語「第1」、「第2」、「第3」などの使用は、別々の要素（例えば、溶媒、反応ステップ、プロセス、試薬など）を区別するために使用し、記載した要素の相対的順序又は相対的時間的順序を指しても又は指さなくてもよいことに留意されたい。

【0097】

化合物及び組成物の使用

40

【00103】 BTKを分解する二官能性化合物は、例えば、2019年10月14日に出願され、国際公開第2020/081450号（2020年4月23日）として公開されたPCT/US2019/56112号及び2020年12月3日出願され、国際公開第2021/113557号（2021年6月10日）として公開されたPCT/US2020/063176号（これらのそれぞれは、参照によりその全体が組み込まれている）で従前に記載されている。これらのBTK分解物の多くは、わずかな又は混合IMiD活性を有することが発見されたためである。対照的に、一部の実施形態では、本明細書に記載される二官能性化合物は、増進されたIMiD活性を伴って生体試料又は患者でBTKを分解するのに有用である。このように、本開示の一実施形態は、BTKが媒介する疾患又は障害を処置する方法を提供する。本明細書で使用する場合、用語「BTKが媒介

50

する疾患又は障害」は、BTKがある役割を果たしていることが知られている任意の疾患、障害又は他の有害な状態を意味する。場合により、BTKが媒介する疾患又は障害は、増殖性障害である。増殖性障害の例は、癌、例えばB細胞悪性を含む。

【0098】

【00104】 化合物のIMiD活性は、当業者によって適切であると見なされる任意の技術によって測定することができる。特定の実施形態では、IMiD活性は、Aiolos分解として測定される。特定の実施形態では、IMiD活性は、Ikaros分解として測定される。特定の実施形態では、IMiD活性は、IL2活性化として測定される。特定の実施形態では、IMiD活性は、これらの任意の組合せとして測定される。特定の実施形態では、IMiD活性は、インビボで測定される。特定の実施形態では、IMiD活性は、インビトロで例えばセルベースアッセイにおいて測定される。

10

【0099】

【00105】 特定の実施形態では、化合物のIMiD活性は、比較対照化合物のIMiD活性の少なくとも50%である。特定の実施形態では、化合物のIMiD活性は、比較対照化合物のIMiD活性の少なくとも60%である。特定の実施形態では、化合物のIMiD活性は、比較対照化合物のIMiD活性の少なくとも70%である。特定の実施形態では、化合物のIMiD活性は、比較対照化合物のIMiD活性の少なくとも75%である。特定の実施形態では、化合物のIMiD活性は、比較対照化合物のIMiD活性の少なくとも80%である。特定の実施形態では、化合物のIMiD活性は、比較対照化合物のIMiD活性の少なくとも90%である。特定の実施形態では、化合物のIMiD活性は、比較対照化合物のIMiD活性の少なくとも100%である。特定の実施形態では、比較対照化合物は、サリドマイド、レナリドミド又はポマリドマイドである。特定の実施形態では、活性は、IC₅₀、又はEC₅₀、又はDC₅₀として測定される。特定の実施形態では、活性は、D_{max}として測定される。特定の実施形態では、活性は、ウエスタンブロットによって測定される。

20

【0100】

【00106】 特定の実施形態では、生理学的条件下での50%超、60%超、70%超、75%超、80%超、85%超又は90%超のAiolosの最大分解である。特定の実施形態では、生理学的条件下での50%超、60%超、70%超、75%超、80%超、85%超又は90%超のIkarosの最大分解である。

30

【0101】

【00107】 これらの方法では、化合物は、BTKを特異的に結合することができる部分を含み、ユビキチンリガーゼを動員し、BTKを分解することができる部分をさらに含む。特定の化合物が本明細書に記載される。化合物は、薬学的に許容される塩及び医薬組成物を含む任意の形態で投与することができる。

【0102】

【00108】 増進されたIMiD活性により、本明細書に記載される化合物は、他のBTK分解性化合物と比較して増加した免疫調節性活性を生じさせることができる。活性は、特定の癌、例えばB細胞悪性腫瘍の治療又は予防の増進を実現することができる。

【0103】

40

【00109】 特定の実施形態では、化合物は、14日まで投与される。特定の実施形態では、化合物は、少なくとも15日間、少なくとも20日間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも4週間、少なくとも1カ月、少なくとも2カ月、少なくとも3カ月、少なくとも6カ月、少なくとも1年又はそれより長く投与される。

【0104】

【00110】 投薬スケジュールにおいて、用量は、当業者の判断によって連続した日に又は周期的に投与することができる。特定の実施形態では、用量は、連続した日に投与される。特定の実施形態では、用量は、用量間にある間隔を伴って投与される。特定の実施形態では、間隔は、1日である。特定の実施形態では、間隔は、2日である。特定の実施形態では、間隔は、3日である。特定の実施形態では、間隔は、4日である。特定の実施

50

形態では、間隔は、5日である。特定の実施形態では、間隔は、6日である。

【0105】

【00111】 特定の実施形態では、慢性投与の頻度は、毎日である。特定の実施形態では、慢性投与の頻度は、1日2回である。特定の実施形態では、慢性投与の頻度は、1日3回である。特定の実施形態では、慢性投与の頻度は、1日4回である。特定の実施形態では、慢性投与の頻度は、週1回である。特定の実施形態では、慢性投与の頻度は、週2回である。

【0106】

【00112】 特定の実施形態では、用量は、用量間の第1の間隔を伴ってある期間投与され、次いで、用量は、用量間の第1の間隔に続いてある期間再投与され、この投薬レジメンは、当業者の判断によって繰り返すことができる（すなわち周期的又は周期的に、例えばそれに続く用量の投与間の第2、第3などの間隔後）。例えば、一実施形態では、第1の用量は、1週間投与され、それに続いて第1の用量投与を伴わない1週間の第1の間隔があり；次いで、第2の用量は、別の1週間、再投与され、それに続いて第1又は第2の用量投与を伴わない1週間の第2の間隔があるなどである（周期的）。第1、第2、第3などの用量についての他の変動、それに続く、第1、第2、第3などの間隔についての変動及びこれらの組合せは、当業者及び患者の必要性によって認識されるように本明細書で意図される。例えば、一実施形態では、第1の用量は、1週間毎日投与され、それに続いて第1の1日用量投与を伴わない3週間の第1の間隔があり；次いで、第2の用量は、別の1週間、週2回再投与され、それに続く、第1の毎日の用量投与又は第2の週2回の用量投与を伴わない4週間の第2の間隔があるなどである（周期的）。

【0107】

【00113】 化合物は、当業者によって適切であると見なされる任意の用量で投与することができる。特定の実施形態では、用量は、0.1～1000mg/kgである。特定の実施形態では、用量は、0.1～900mg/kgである。特定の実施形態では、用量は、0.1～800mg/kgである。特定の実施形態では、用量は、0.1～700mg/kgである。特定の実施形態では、用量は、0.1～600mg/kgである。特定の実施形態では、用量は、0.1～500mg/kgである。特定の実施形態では、用量は、0.1～400mg/kgである。特定の実施形態では、用量は、0.1～300mg/kgである。特定の実施形態では、用量は、0.1～200mg/kgである。特定の実施形態では、用量は、0.1～100mg/kgである。

【0108】

【00114】 特定の実施形態では、用量は、100～600mg/kgである。特定の実施形態では、用量は、200～600mg/kgである。特定の実施形態では、用量は、250～600mg/kgである。特定の実施形態では、用量は、300～600mg/kgである。特定の実施形態では、用量は、50mg/kg、100mg/kg、200mg/kg、300mg/kg、450mg/kg、600mg/kg、800mg/kg及び1000mg/kgからなる群から選択される。特定の実施形態では、用量は、約50mg/kgである。特定の実施形態では、用量は、約75mg/kgである。特定の実施形態では、用量は、約100mg/kgである。特定の実施形態では、用量は、約150mg/kgである。特定の実施形態では、用量は、約200mg/kgである。特定の実施形態では、用量は、約250mg/kgである。特定の実施形態では、用量は、約300mg/kgである。特定の実施形態では、用量は、約400mg/kgである。特定の実施形態では、用量は、約450mg/kgである。特定の実施形態では、用量は、約500mg/kgである。特定の実施形態では、用量は、約600mg/kgである。特定の実施形態では、用量は、約700mg/kgである。特定の実施形態では、用量は、約750mg/kgである。特定の実施形態では、用量は、約800mg/kgである。特定の実施形態では、用量は、約900mg/kgである。特定の実施形態では、用量は、約1000mg/kgである。

【0109】

【00115】 特定の実施形態では、用量は、100mg、200mg及び300mgから選択される。特定の実施形態では、用量は、100mgである。特定の実施形態では、用量は、200mgである。特定の実施形態では、用量は、300mgである。

【0110】

【00116】 化合物は、当業者によって適切であると見なされる任意の投与経路によって投与することができる。特定の実施形態では、用量は、経口投与される。投与のための製剤及び技術を下に詳細に記載する。

【0111】

【00117】 一態様では、本明細書で提供するのは、癌の処置又は予防を、それを必要とする対象において行う方法である。特定の実施形態では、方法は、対象にブルトン型チロシンキナーゼのタンパク質分解を誘発することができる、ある量の二官能性化合物を経口投与するステップを含む。特定の実施形態では、その量は、癌を処置又は予防するのに有効である。

10

【0112】

【00118】 特定の実施形態では、癌は、下で記載する任意の癌である。特定の実施形態では、癌は、固形腫瘍を含む。特定の実施形態では、癌は、B細胞悪性腫瘍である。特定の実施形態では、癌は、慢性リンパ球性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、形質転換CLL又はリヒター形質転換、小細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫（FL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、非ホジキンリンパ腫、マンツル細胞リンパ腫（MCL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症（WM）及び中枢神経系（CNS）リンパ腫からなる群から選択される。特定の実施形態では、癌は、慢性リンパ球性白血病である。特定の実施形態では、癌は、小細胞リンパ腫である。特定の実施形態では、癌は、濾胞性リンパ腫である。特定の実施形態では、癌は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫である。特定の実施形態では、癌は、非ホジキンリンパ腫である。特定の実施形態では、癌は、マンツル細胞リンパ腫である。特定の実施形態では、癌は、辺縁帯リンパ腫である。特定の実施形態では、癌は、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症である。特定の実施形態では、癌は、小リンパ球性リンパ腫（SLL）である。特定の実施形態では、癌は、CNSリンパ腫である。特定の実施形態では、癌は、形質転換CLL又はリヒター形質転換である。

20

【0113】

【00119】 特定の実施形態では、対象は、変異ブルトン型チロシンキナーゼを有する。特定の実施形態では、対象は、C481変異ブルトン型チロシンキナーゼを有する。特定の実施形態では、対象は、C481S変異ブルトン型チロシンキナーゼを有する。特定の実施形態では、癌は、イブルチニブに対して耐性である。特定のイブルチニブ耐性癌はC481変異ブルトン型チロシンキナーゼ、例えばC481Sブルトン型チロシンキナーゼを発現していることを当業者は認識する。例えば、特定の実施形態では、対象は、C481変異ブルトン型チロシンキナーゼを有し、癌は、慢性リンパ球性白血病（CLL）である。

30

【0114】

【00120】 特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、イブルチニブ耐性癌を有する患者を処置することができる。特定の実施形態では、対象は、C481S、L528W、M437R又はV416L変異ブルトン型チロシンキナーゼを有する。特定の実施形態では、対象は、C481S変異ブルトン型チロシンキナーゼを有する。特定の実施形態では、対象は、L528W変異ブルトン型チロシンキナーゼを有する。特定の実施形態では、対象は、M437R変異ブルトン型チロシンキナーゼを有する。特定の実施形態では、対象は、V416L変異ブルトン型チロシンキナーゼを有する。

40

【0115】

【00121】 特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、辺縁帯リンパ腫（MZL）、マンツル細胞リンパ腫（MCL）、DLBCL、濾胞性リンパ腫及び慢性リンパ球性白血病からなる群から選択される疾

50

患を有する患者を処置することができる。特定の実施形態では、疾患は、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症である。特定の実施形態では、疾患は、辺縁帯リンパ腫（MZL）である。特定の実施形態では、疾患は、マンツル細胞リンパ腫（MCL）である。特定の実施形態では、疾患は、DLBCLである。特定の実施形態では、疾患は、濾胞性リンパ腫である。特定の実施形態では、疾患は、慢性リンパ球性白血病である。

【0116】

【00122】 特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、BTK C481変異を伴う慢性リンパ球性白血病（CLL）；BTK C481変異を伴わないCLL；マンツル細胞リンパ腫（MCL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症（WM）；濾胞性リンパ腫（FL）；及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）からなる群から選択される疾患又は障害を有する患者を処置することができる。特定の実施形態では、疾患又は障害は、BTK C481変異を伴う慢性リンパ球性白血病（CLL）である。特定の実施形態では、疾患又は障害は、BTK C481変異を伴わないCLLである。特定の実施形態では、疾患又は障害は、マンツル細胞リンパ腫（MCL）である。特定の実施形態では、疾患又は障害は、辺縁帯リンパ腫（MZL）である。特定の実施形態では、疾患又は障害は、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症（WM）である。特定の実施形態では、疾患又は障害は、濾胞性リンパ腫（FL）である。特定の実施形態では、疾患又は障害は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）である。

10

【0117】

【00123】 別の態様では、本明細書で提供するのは、ブルトン型チロシンキナーゼの分解を、それを必要とする対象において行う方法である。これらの方法は、対象にブルトン型チロシンキナーゼのタンパク質分解を誘発することができる、ある量の二官能性化合物を経口投与するステップを含む。特定の実施形態では、その量は、対象においてブルトン型チロシンキナーゼを分解するのに有効である。ブルトン型チロシンキナーゼは、対象の任意の細胞又は組織で発現し得る。特定の実施形態では、ブルトン型チロシンキナーゼは、脾細胞で発現している。特定の実施形態では、ブルトン型チロシンキナーゼは、末梢血単核細胞で発現している。

20

【0118】

【00124】 特定の実施形態では、ブルトン型チロシンキナーゼは、突然変異型である。特定の実施形態では、ブルトン型チロシンキナーゼは、C481変異を含む。特定の実施形態では、ブルトン型チロシンキナーゼは、C481S変異を含む。特定の実施形態では、ブルトン型チロシンキナーゼは、イブルチニブに対して耐性である。

30

【0119】

【00125】 別の態様では、本明細書で提供するのは、B細胞活性化の予防を、それを必要とする対象において行う方法である。これらの方法は、対象にブルトン型チロシンキナーゼのタンパク質分解を誘発することができる、ある量の二官能性化合物を経口投与するステップを含む。特定の実施形態では、その量は、B細胞活性化を防止するのに有効である。特定の実施形態では、B細胞は、CD69を発現している。特定の実施形態では、B細胞は、CD86を発現している。特定の実施形態では、B細胞は、CD69及びCD86を発現している。

40

【0120】

【00126】 別の態様では、本明細書で提供するのは、変異ブルトン型チロシンキナーゼを分解する方法である。これらの方法は、変異ブルトン型チロシンキナーゼを発現している細胞と、ブルトン型チロシンキナーゼのタンパク質分解を誘発することができる、ある量の二官能性化合物とを接触させるステップを含む。特定の実施形態では、その量は、変異ブルトン型チロシンキナーゼを分解するのに有効である。特定の実施形態では、変異ブルトン型チロシンキナーゼは、C481変異である。特定の実施形態では、変異ブルトン型チロシンキナーゼは、C481S変異である。

【0121】

50

[00127] 特定の実施形態では、用語「癌」には、限定されないが、以下の癌：口腔類表皮：口腔、唇、舌、口、咽頭、頭頸部扁平上皮細胞癌（HNSCC）；心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫及び奇形腫；肺：気管支癌（扁平上皮細胞又は類表皮、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、細気管支肺胞上皮（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫、非小細胞肺癌（NSCLC）；胃腸：胃癌、食道（扁平上皮細胞癌、喉頭、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（導管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ビポーマ）、小腸（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）、結腸、結腸一直腸、結腸直腸、マイクロサテライト安定結腸直腸癌（MSSCRC）、直腸；尿生殖路：腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍（腎芽細胞腫）、リンパ腫、白血病）、膀胱及び尿道（扁平上皮細胞癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、睾丸（精上皮腫、奇形腫、胎児性癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫）、転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）、筋肉浸潤性尿路上皮癌；肝臓：肝細胞腫（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、胆汁道；骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網細胞肉腫）、多発性骨髄腫（MM）、悪性巨細胞腫、脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫及び巨細胞腫；神経系：頭蓋骨（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、多形性膠芽腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髓神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；婦人科：子宮（子宮内膜癌）、子宮頸部（子宮頸癌、子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成）、卵巢（卵巢癌（漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類の癌腫）、顆粒膜－英膜細胞腫瘍、セルトリ－ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰部（扁平上皮細胞癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞癌、扁平上皮細胞癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、輸卵管（癌腫）、乳房、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、プラチナ抵抗性上皮性卵巢癌（EOC）；血液学：血液（骨髄性白血病（急性及び慢性）、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫（悪性リンパ腫）毛様細胞；リンパ系障害（例えば、マントル細胞リンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、辺縁帯リンパ腫及び濾胞性リンパ腫）；皮膚：悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、カポジ肉腫、角化棘細胞腫、ほくろ異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬；甲状腺：乳頭状甲状腺癌、濾胞性甲状腺癌；甲状腺髄様癌、未分化甲状腺癌、多発性内分泌腺腫瘍症2A型、多発性内分泌腺腫瘍症2B型、家族性髄様甲状腺癌、褐色細胞腫、傍神経節腫；副腎：神経芽細胞腫；並びに転移性黒色腫が含まれる。

10

20

30

40

50

[0122]

[00128] 特定の実施形態では、癌は、B細胞悪性腫瘍である。特定の実施形態では、B細胞悪性腫瘍は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）である。特定の実施形態では、B細胞悪性腫瘍は、縦隔B細胞リンパ腫である。特定の実施形態では、B細胞悪性腫瘍は、濾胞性リンパ腫である。特定の実施形態では、B細胞悪性腫瘍は、慢性リンパ球性白血病（CLL）／小リンパ球性リンパ腫（SLL）である。特定の実施形態では、B細胞悪性腫瘍は、マントル細胞リンパ腫（MCL）である。特定の実施形態では、B細胞悪性腫瘍は、辺縁帯リンパ腫である。特定の実施形態では、B細胞悪性腫瘍は、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫である。特定の実施形態では、B細胞悪性腫瘍は、節性辺縁帯B細胞リンパ腫である。特定の実施形態では、B細胞悪性腫瘍は、バーキットリンパ腫である。特定の実施形態では、B細胞悪性腫瘍は、リンパ形質細胞性リンパ腫（ワルデンシュトレームマクログロブリン血症）である。特定の実施形態では、B細胞悪性腫瘍は、有毛細胞白血病である。特定の実施形態では、B細胞悪性腫瘍は、原発性中枢神経系（CN

S) リンパ腫である。特定の実施形態では、B細胞悪性腫瘍は、原発性眼内リンパ腫である。

【0123】

【00129】 特定の実施形態では、癌は、多発性骨髄腫である。特定の実施形態では、癌は、骨髄異形成症候群である。特定の実施形態では、癌は、カポジ肉腫である。

【0124】

【00130】 特定の実施形態では、疾患又は障害は、移植片対宿主病（GVHD）である。

【0125】

【00131】 特定の実施形態では、本明細書で提供するものは、変異ブルトン型チロシンキナーゼを分解する方法である。これらの方法は、変異ブルトン型チロシンキナーゼを発現している細胞と、ブルトン型チロシンキナーゼのタンパク質分解を誘発することができる、ある量の二官能性化合物とを接触させるステップを含む。特定の実施形態では、ブルトン型チロシンキナーゼのタンパク質分解を誘発することができる二官能性化合物の量は、変異ブルトン型チロシンキナーゼを分解するのに有効な量である。特定の実施形態では、変異ブルトン型チロシンキナーゼは、C481変異である。特定の実施形態では、変異ブルトン型チロシンキナーゼは、C481S変異である。接触することは、インビトロ又はインビボであり得る。特定の実施形態では、接触することは、インビトロである。特定の実施形態では、接触することは、インビボである。特定の実施形態では、接触することは、それを必要とする対象におけるものである。

10

20

【0126】

化合物

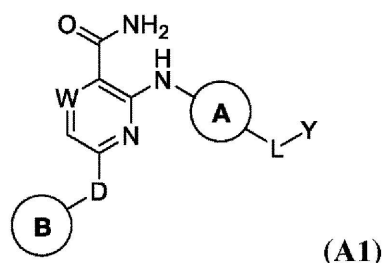
【00132】 本明細書で提供する方法は、化合物の投与を含む。化合物は、本明細書に記載される任意の化合物であり得る。特定の実施形態では、化合物は、少なくとも2つの部分を含む。1つの部分は、ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）を特異的に結合することができる。他の部分は、ユビキチンリガーゼを動員し、BTKを分解することができる。特定の実施形態では、ユビキチンリガーゼは、E3リガーゼである。特定の実施形態では、ユビキチンリガーゼは、セレブロン（CRBN）であるか又は構成要素としてセレブロンを含む。

【0127】

30

【00133】 これらの方法では、化合物は、式（A1）

【化2】



40

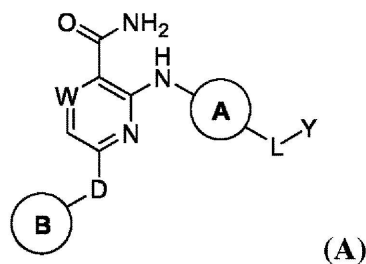
の化合物又は薬学的に許容されるその塩であり得、式中、Wは、CH又はNであり；Dは、結合又はリンカーであり；環Aは、アリール又はヘテロアリールであり；環Bは、アリール又はヘテロアリールであり；Lは、結合又はリンカーであり；Yは、ユビキチンリガーゼを結合することができる部分である。

【0128】

【00134】 これらの方法では、化合物は、式（A）

50

【化 3】



の化合物又は薬学的に許容されるその塩であり得、式中、Wは、CH又はNであり；Dは、結合又は-NH-であり；環Aは、フェニル、9～10員二環式アリール、5～6員部分若しくは完全不飽和単環式複素環又は9～10員二環式ヘテロアリールであり、環Aの単環式複素環及び二環式ヘテロアリールは、N、O又はSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子をそれぞれ有し、環Aは、ハロ、-CN、-COOH、NH₂及び任意選択的に置換されているC₁～6アルキルから選択される最大で3個の置換基で任意選択的に及び独立して置換されており；環Bは、フェニル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクロアルキル又は8～10員（例えば、8～9員又は9～10員）スピロ二環式複素環であり、環Bは、任意選択的に置換されており、環Bのヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、N、O又はSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有し；Lは、-X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-であり；X¹は、結合、-C(O)-N(R)-、-N(R)-C(O)-、-(O-CH₂-CH₂)_m-、-O(C₆H₄)-、-(O-CH₂-CH₂-CH₂)_m-、-C₁～5アルキル-、N、O若しくはSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する7～12員スピロ若しくは縮合二環式ヘテロシクロアルキル又はN、O若しくはSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員単環式ヘテロシクロアルキルであり、X¹の単環式及び二環式ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、-CH₃で任意選択的に置換されており；X²は、結合、-(O-CH₂-CH₂)_n-、-(CH₂-CH₂-O)_n-、-N(R)-C(O)-、-N(R)-、-C(O)-、-C₁～5アルキル-、4～6員単環式シクロアルキル又はN、O若しくはSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員単環式ヘテロシクロアルキルであり；X³は、結合、-C₁～8アルキル-

【化 4】



、4～6員シクロアルキル、-N(R)-、-N(R)-C(O)-、-(O-CH₂-CH₂)_p-、-(CH₂-CH₂-O)_p-、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員ヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルは、-CH₃で任意選択的に置換されており；X⁴は、結合、-CH₂-CH₂-N(R)-、-N(R)-、-C₁～4アルキル-、-(O-CH₂-CH₂-CH₂)_m-、5～6員飽和、部分不飽和若しくは完全不飽和炭素環又はN、O若しくはSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員飽和、部分不飽和若しくは完全不飽和複素環であり；X⁵は、結合、-C₁～4アルキル-、-N(R)-、-O-、-C(O)-又は-C(O)-N(R)-であり；各Rは、独立して、-H又は-C₁～3アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル又はイソプロピル）であり；及びm、n及びpのそれぞれは、独立して、1～3の整数（例えば、1、2又は3）であり；及びYは、

10

20

30

40

50

【化 5】



であり、各 T は、独立して、CH 又は N であり；及び各 Z は、独立して、 $-CH_2-$ 又は $-C(O)-$ であり；並びに各 R' は、水素、メチル又は NH_2 である。

10

【0129】

【00135】 基 R の部分を除いて、式 (A) の化合物で定義したような連結基 L の全ての部分は、他に特定しない限り、二価部分である。例えば、L に存在する任意のアルキル（例えば、 n -プロピル、 n -ブチル、 n -ヘキシルなど）、アリール（例えば、フェニル）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロヘキシルなど）、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル（例えば、ピペリジン、ピペラジンなど）は、他に特定しない限り、二価である。

【0130】

【00136】 一部の実施形態では、環 B は、1～2 個の窒素原子を有する、任意選択的に置換されている 5～6 員ヘテロシクロアルキルである。例えば、環 B は、ピペリジン-イル、ピペリジン-イル又はピロリジン-イルであり、これらのいずれかは任意選択的に置換されている。

20

【0131】

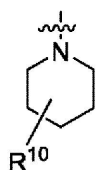
【00137】 一部の実施形態では、環 B は、N 及び S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換されている 5～6 員ヘテロアリールである。例えば、環 B は、ピリジン-イル、ピラジン-イル又はピリミジンであり、これらのいずれかは任意選択的に置換されている。

【0132】

【00138】 一部の実施形態では、環 B は、

【化 6】

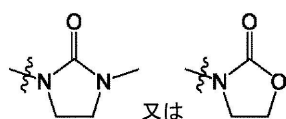
30



であり、 R^{10} は、ハロ、 $-H$ 、 $-C_{1\sim5}$ アルキル（例えば、 $-C_{1\sim3}$ アルキル）、3～6 員シクロアルキル、5～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、

【化 7】

40



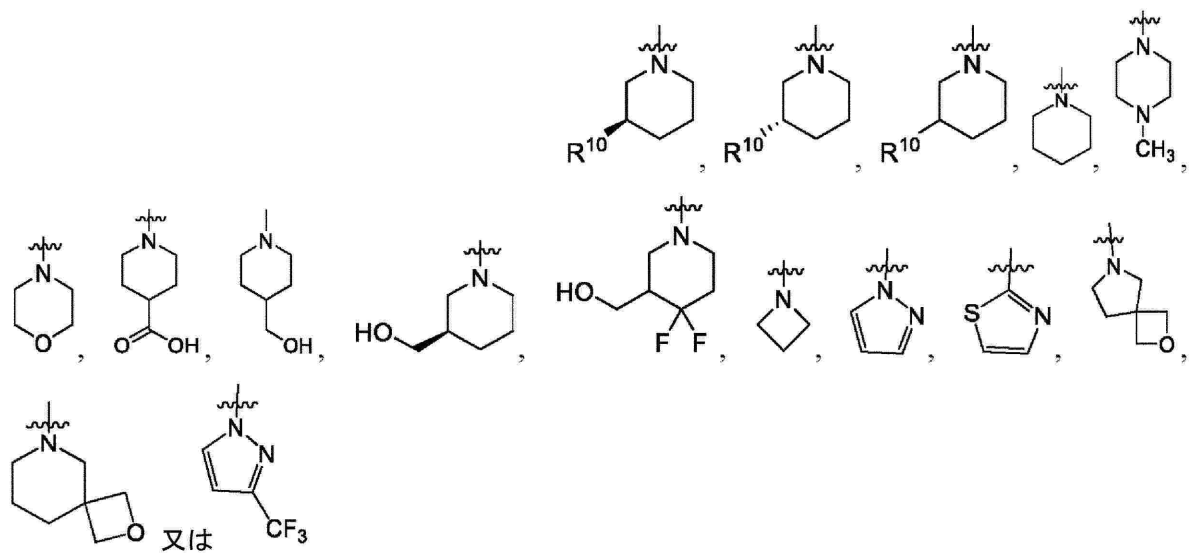
である。

【0133】

【00139】 一部の実施形態では、環 B は、

50

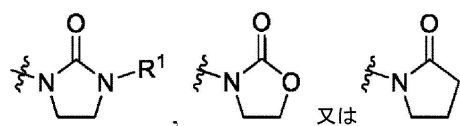
【化 8】



10

であり、 R^{10} は、

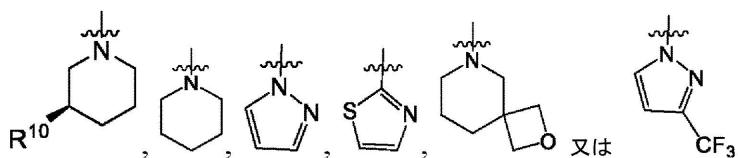
【化 9】



20

であり、 R^1 は、 $C_1 \sim 4$ アルキル基である。例えば、環 B は、

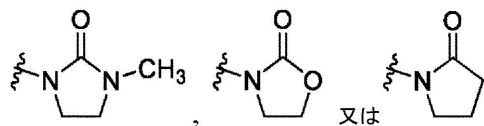
【化 10】



30

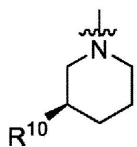
であり、 R^{10} は、

【化 11】



である。場合により、環 B は、

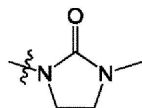
【化 12】

である。他の場合、 R^{10} は、

40

50

【化 1 3】



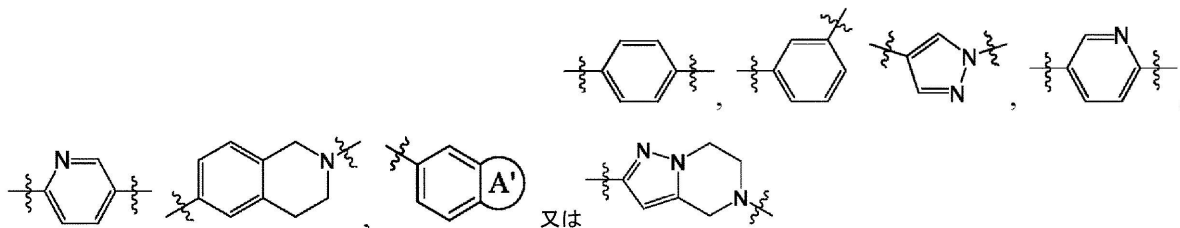
である。

【0 1 3 4】

【00140】 一部の実施形態では、環 A は、

【化 1 4】

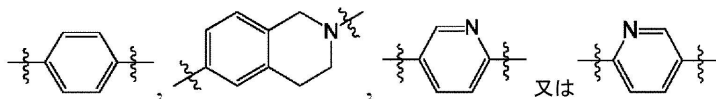
10



であり、環 A' は環 A' が縮合されているフェニル環と一緒に、9～10員二環式アリール又は9～10員二環式ヘテロアリールを形成し、二環式ヘテロアリール（すなわち環 A' を含む二環式ヘテロアリール）は、N、O若しくはSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する。例えば、環 A は、

20

【化 1 5】



である。

【0 1 3 5】

30

【00141】 一部の実施形態では、 X^1 、 X^2 及び X^5 の少なくとも1つは、 $-N(R)$ 、 $-C(O)-N(R)-$ 又は $-CH_2-$ である。

【0 1 3 6】

【00142】 一部の実施形態では、 X^1 は、 $-C(O)-N(R)-$ である。

【0 1 3 7】

【00143】 一部の実施形態では、 X^2 は、 $-(O-CH_2-CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_n-$ 又は $-C_{1\sim5}$ アルキルである。

【0 1 3 8】

【00144】 一部の実施形態では、 X^3 は、結合、

【化 1 6】

40



、 $-C_{1\sim4}$ アルキル又は $-N(R)-$ である。

【0 1 3 9】

【00145】 一部の実施形態では、 X^4 は、結合、 $-CH_2-$ 又は $-N(R)-$ である。

【0 1 4 0】

【00146】 一部の実施形態では、 X^5 は、結合である。

【0 1 4 1】

【00147】 一部の実施形態では、 X^1 は、 $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$ であ

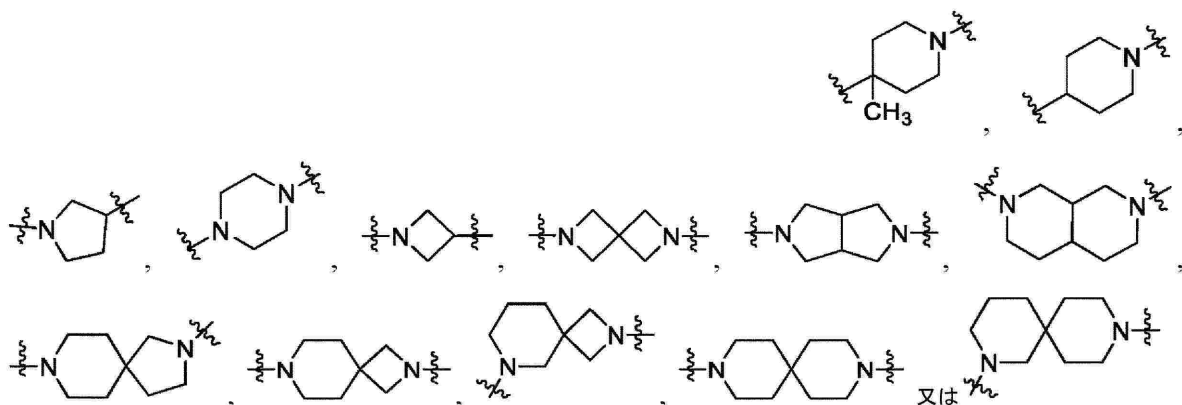
50

り、 m は、 1 であり、及び X^2 は、 $-C(O)-N(R)-$ である。

【 0 1 4 2 】

[00148] 一部の実施形態では、 X^1 は、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、

【化 1 7】

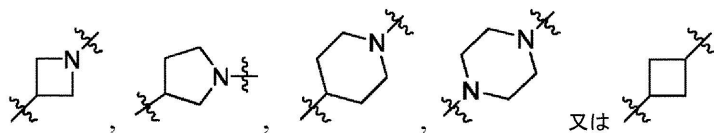


である。

【 0 1 4 3 】

[00149] 一部の実施形態では、 X^2 は、結合、 $-C(O)-$ 、 $-C_{1\sim 5}$ アルキル-

【化 1 8】



である。

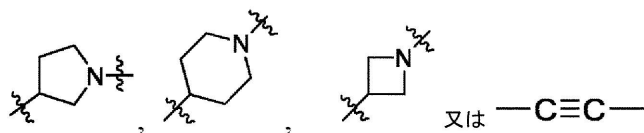
【 0 1 4 4 】

[00150] 一部の実施形態では、 X^3 は、結合、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル、 $4\sim 6$ 員シクロアルキル又は $-N(R)-$ である。

【 0 1 4 5 】

[00151] 一部の実施形態では、 X^3 は、結合、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル、 $-NH-$ 、

【化 19】

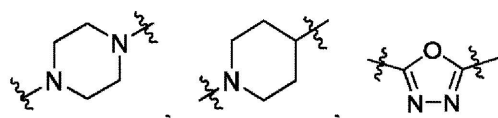


である。

【 0 1 4 6 】

[00152] 一部の実施形態では、 X^4 は、結合、

【化 2 0】



、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル、 $-CH_2-CH_2-N(R)-$ 又は $-N(R)-$ である。

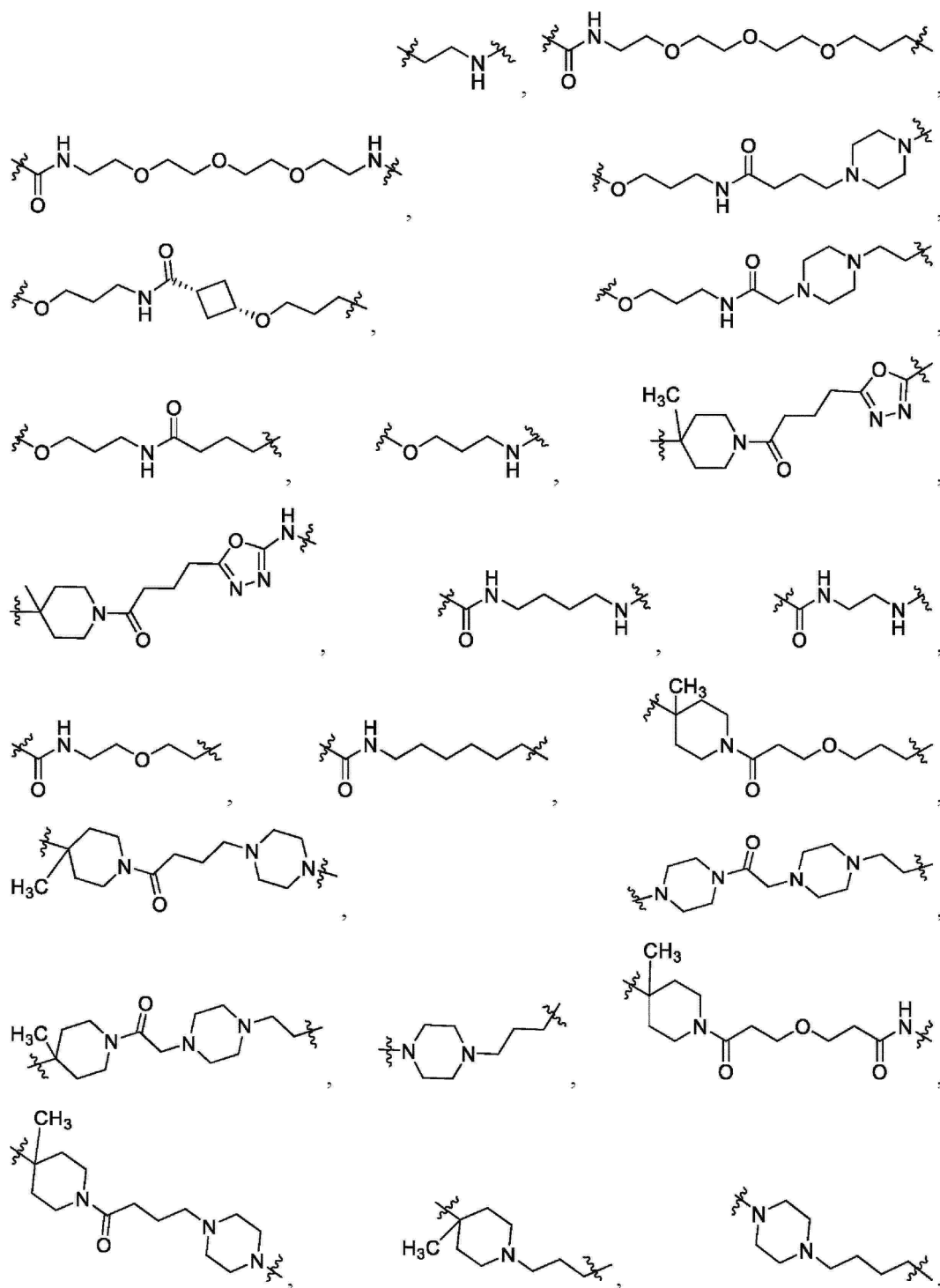
【 0 1 4 7 】

[00153] 一部の実施形態では、 X^5 は、結合、 $-C_1 \sim 4$ アルキル-、 $-N(R)-$ 又は $-C(O)-N(R)-$ である。

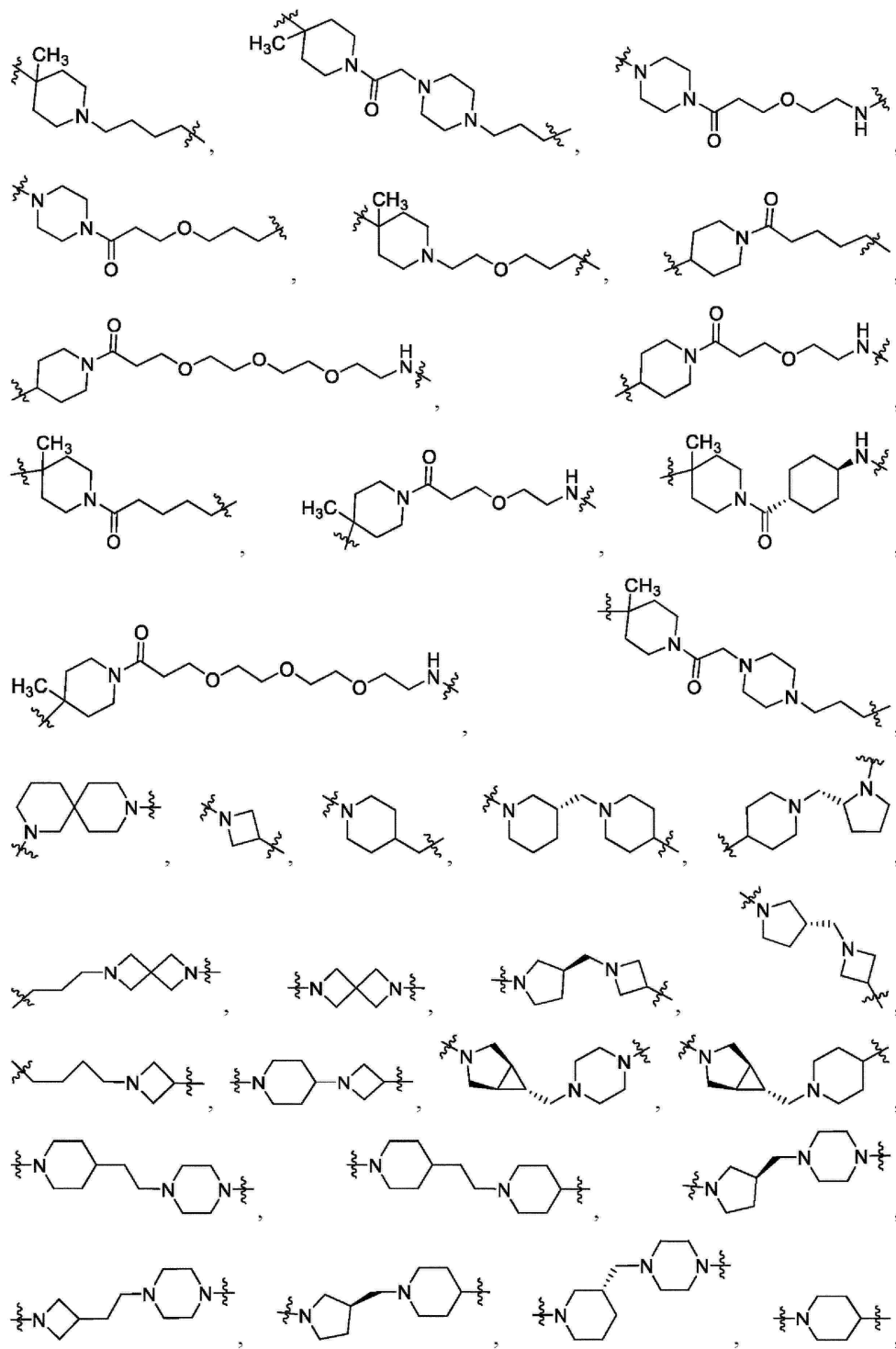
【 0 1 4 8 】

【 0 0 1 5 4 】 一部の実施形態では、Lは、

【 化 2 1 】



【化 2 2】



10

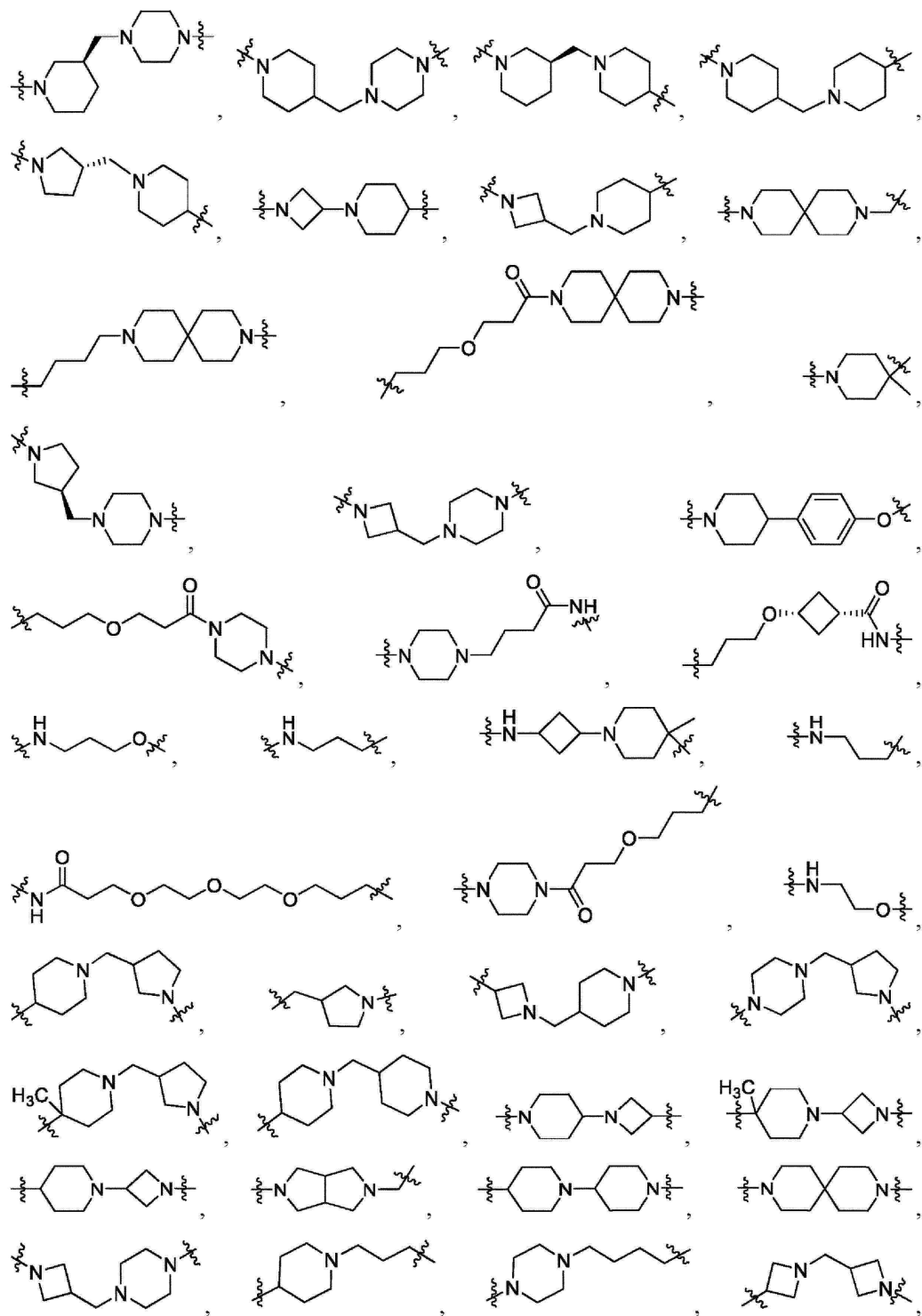
20

30

40

50

【化 2 3】



10

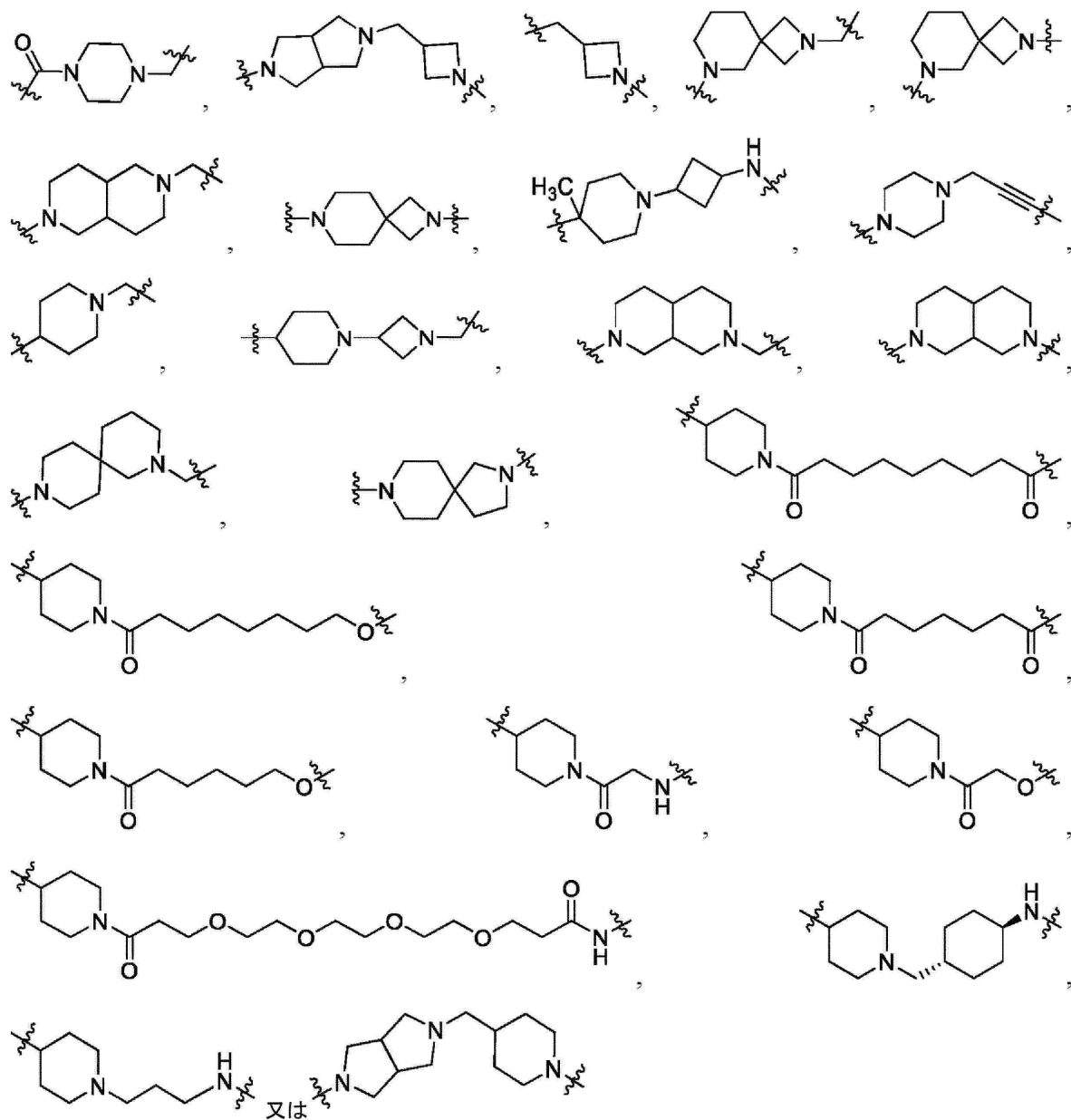
20

30

40

50

【化 2 4】

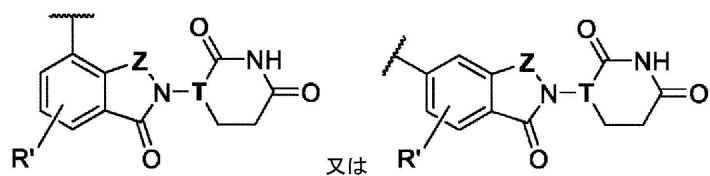


である。

【 0 1 4 9 】

[00155] 一部の実施形態では、Yは、

【化 2 5】

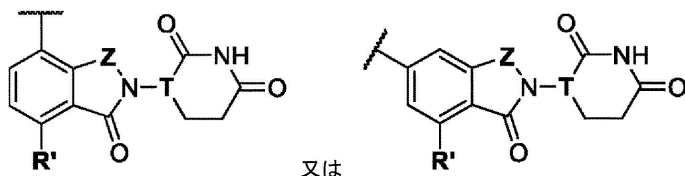


であり、各 T は、独立して、CH 又は N であり；及び各 Z は、独立して、 $-CH_2-$ 又は $-C(O)-$ であり；並びに各 R' は、水素、メチル又は NH_2 である。

【 0 1 5 0 】

[00156] 一部の実施形態では、Yは、

【化 2 6】



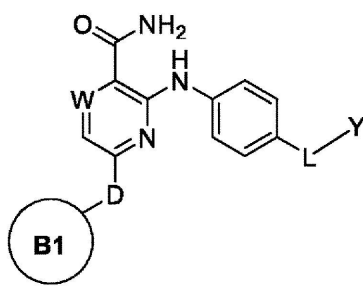
であり、各 T は、独立して、CH 又は N であり；及び各 Z は、独立して、 $-CH_2-$ 又は $-C(O)-$ であり；並びに各 R' は、水素、メチル又は NH_2 である。

10

【0151】

[00157] 本開示は、式 (B)

【化 2 7】



20

の化合物又は薬学的に許容されるその塩も提供し、式中、W は、CH 又は N であり；D は、結合又は $-NH-$ であり；環 B1 は、4～6 員完全飽和、部分不飽和若しくは完全不飽和単環式複素環又は 8～10 員完全飽和スピロ二環式複素環であり、環 B1 は、N、O 又は S から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有し、及びハロ、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-CH_2OH$ 又はオキソで任意選択的に置換されており、及び N 若しくは O から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 5 員ヘテロシクロアルキルから選択される 1～3 個の基で任意選択的に置換されており；L は、 $-X^1-X^2-X^3-$ であり； X^1 は、 $-C(O)-N(R)-$ 、 $-N(R)-C(O)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_m-$ 、 $-O(C_6H_4)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$ 、 $-C_{1\sim 5}$ アルキル、N、O 若しくは S から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 7～12 員スピロ若しくは縮合二環式ヘテロシクロアルキル又は N、O 若しくは S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～6 員単環式ヘテロシクロアルキルであり、 X^1 の単環式及び二環式ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されており； X^2 は、結合、 $-(O-CH_2-CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_n-$ 、 $-N(R)-C(O)-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C_{1\sim 5}$ アルキル、4～6 員単環式シクロアルキル又は N、O 若しくは S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～6 員単環式ヘテロシクロアルキルであり； X^3 は、結合、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル、

30

40

【化 2 8】



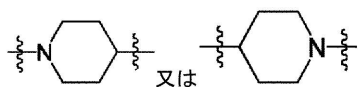
、4～6 員シクロアルキル、 $-N(R)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_p-$ 、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～6 員ヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されており；各 R は、独立して、 $-H$ 又は $-C_{1\sim 3}$ アルキルであり；m、n 及び p のそれぞれは、独立して、1～3 の整数であり；Y は、上記の通りである。

50

【0154】

【00160】 一部の実施形態では、 X^2 は、結合、 $-C_{1\sim5}$ アルキル、4～6員単環式シクロアルキル又はN、O若しくはSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員単環式ヘテロシクロアルキルである。例えば、 X^2 は、結合、 $-C_{1\sim3}$ アルキル、 $-C(O)-$ 、

【化34】



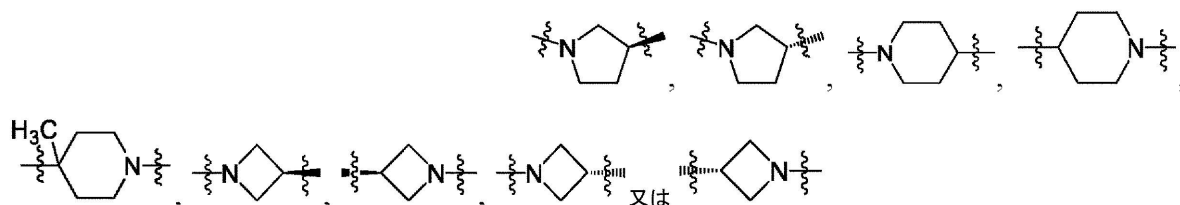
10

である。

【0155】

【00161】 一部の実施形態では、 X^3 は、結合、 $-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-N(R)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_p-$ 又はN、O若しくはSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員ヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されている。例えば、 X^3 は、結合、

【化35】



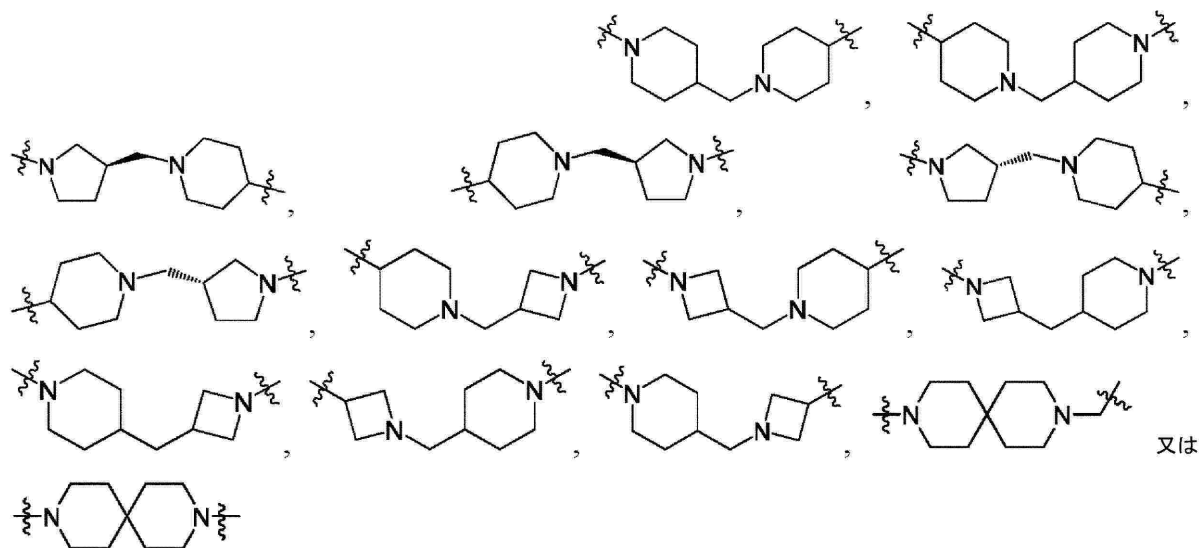
20

である。

【0156】

【00162】 一部の実施形態では、Lは、

【化36】



40

である。

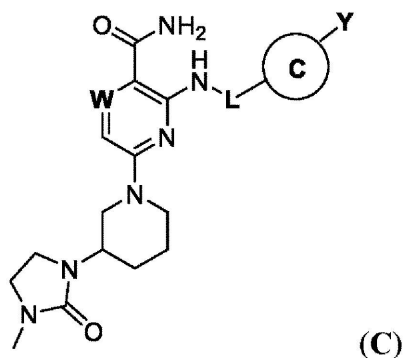
【0157】

【00163】 一部の実施形態では、Wは、Nであり、及びDは、結合である。

【0158】

50

[00164] 本開示は、式 (C)
【化 3 7】



の化合物又は薬学的に許容されるその塩も提供し、式中、Wは、CH又はNであり；環Cは、フェニル又はN、O若しくはSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する飽和、部分不飽和若しくは完全不飽和5～6員単環式複素環であり、環Cのフェニル及び複素環のそれぞれは、任意選択的に置換されており；Lは、 $-X^1-X^2-X^3-$ であり； X^1 は、 $-C(O)-N(R)-$ 、 $-N(R)-C(O)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_m-$ 、 $-O-(C_6H_4)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$ 、 $-C_{1\sim5}$ アルキル、N、O若しくはSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する7～12員スピロ二環式ヘテロシクロアルキル又はN、O若しくはSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員単環式ヘテロシクロアルキルであり、 X^1 の二環式ヘテロシクロアルキル及び単環式ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されており； X^2 は、結合、 $-(O-CH_2-CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_n-$ 、 $-N(R)-C(O)-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C_{1\sim5}$ アルキル、4～6員単環式シクロアルキル又はN、O若しくはSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員単環式ヘテロシクロアルキルであり； X^3 は、結合、 $-C_{1\sim4}$ アルキル、

【化 3 8】



、4～6員シクロアルキル、 $-N(R)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_p-$ 、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員ヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されており；各Rは、独立して、 $-H$ 又は $-C_{1\sim3}$ アルキルであり；m、n及びpのそれぞれは、独立して、1～3の整数である。

【0159】

[00165] 一部の実施形態では、Wは、Nである。

【0160】

[00166] 一部の実施形態では、環Cは、

10

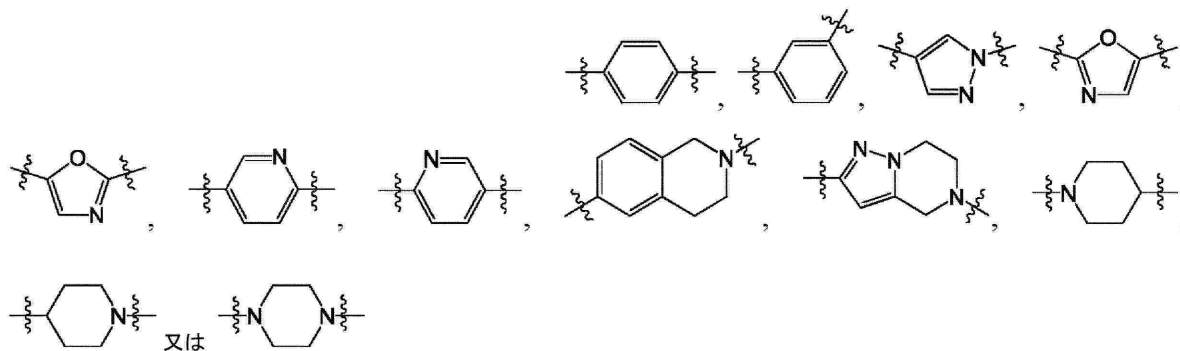
20

30

40

50

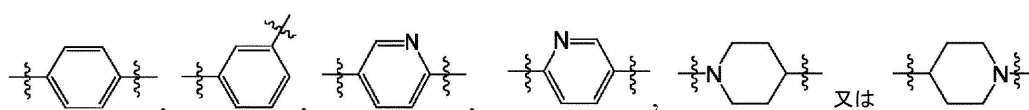
【化 3 9】



10

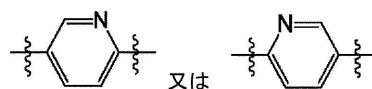
である。例えば、環 C は、

【化 4 0】



である。他の例では、環 C は、

【化 4 1】

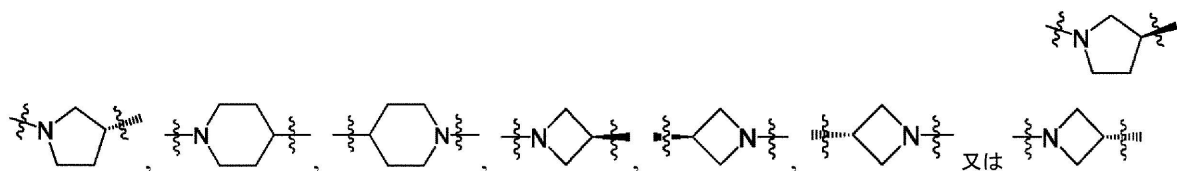


である。

【 0 1 6 1 】

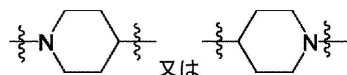
[00167] 一部の実施形態では、 X^1 は、N、O 又は S から独立して選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ～ 6 員単環式ヘテロシクロアルキルである。例えば、 X^1 は、

【化 4 2】



である。いくつかの例では、 X^1 は、

【化 4 3】



40

である。

【 0 1 6 2 】

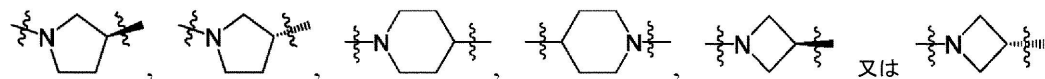
〔00168〕 一部の実施形態では、 X^2 は、結合、 $-C_1 \sim 5$ アルキル、 $4 \sim 6$ 員単環式シクロアルキル又は N、O 若しくは S から独立して選択される $1 \sim 2$ 個のヘテロ原子を有する $4 \sim 6$ 員単環式ヘテロシクロアルキルである。例えば、 X^2 は、結合又は $-C_1 \sim 3$ アルキル（例えば、 $-CH_2-$ ）である。

【 0 1 6 3 】

50

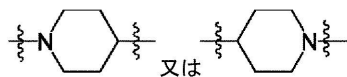
【00169】 一部の実施形態では、 X^3 は、4～6員シクロアルキル、 $-N(R)-$ 又はN、O若しくはSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員ヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されている。例えば、 X^3 は、

【化44】



である。他の実施形態では、 X^3 は、

【化45】

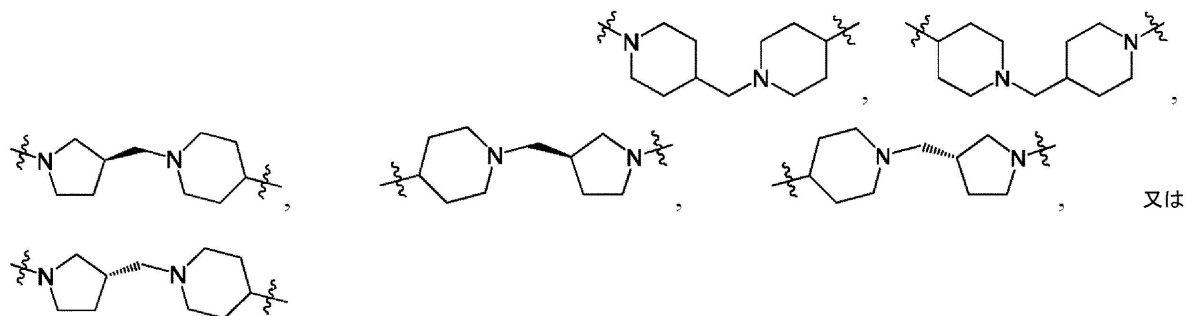


である。

【0164】

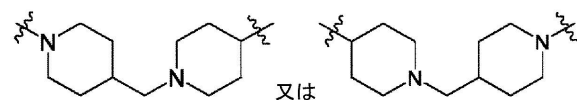
【00170】 一部の実施形態では、Lは、

【化46】



である。例えば、Lは、

【化47】

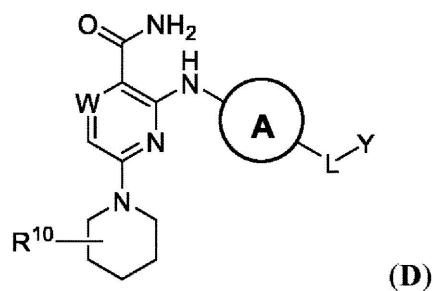


である。

【0165】

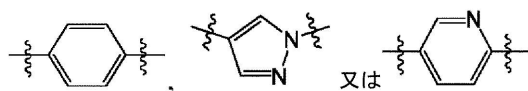
【00171】 本開示は、式(D)

【化48】



の化合物又は薬学的に許容されるその塩も提供し、式中、Wは、CH又はNであり；環Aは、

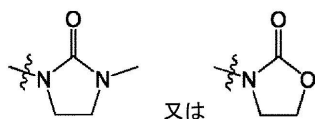
【化 4 9】



であり、L は、 $-X^1-X^2-X^3-$ であり； X^1 は、 $-C_{1\sim5}$ アルキル—又は N、O 若しくは S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～6 員単環式ヘテロシクロアルキルであり、 X^1 の単環式ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されており； X^2 は、結合、 $-C_{1\sim5}$ アルキル—又は N、O 若しくは S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～6 員単環式ヘテロシクロアルキルであり、 X^1 の単環式ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されており； X^3 は、結合、 $-C_{1\sim4}$ アルキル—、4～6 員単環式シクロアルキル又は N、O 若しくは S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～6 員ヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されており；Y は、本明細書に記載の通りであり； R^{10} は、ハロ、 $-H$ 、 $-C_{1\sim5}$ アルキル、3～6 員シクロアルキル、5～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、

10

【化 5 0】



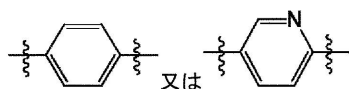
20

である。

【0 1 6 6】

【00172】 一部の実施形態では、環 A は、

【化 5 1】



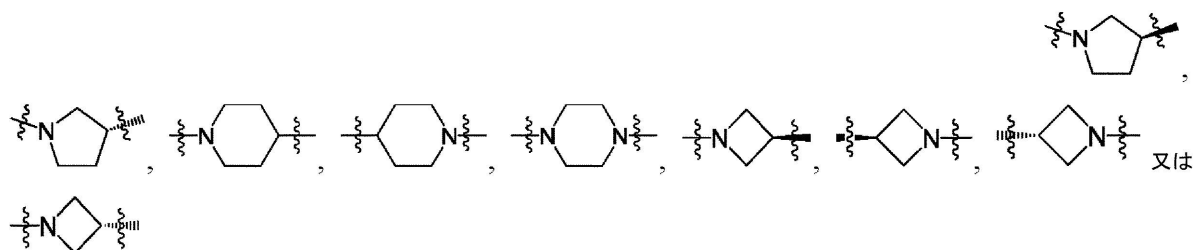
30

である。

【0 1 6 7】

【00173】 一部の実施形態では、 X^1 は、N、O 又は S から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～6 員単環式ヘテロシクロアルキルであり、 X^1 の単環式ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されている。例えば、 X^1 は、

【化 5 2】



40

である。

【0 1 6 8】

【00174】 一部の実施形態では、 X^2 は、結合、 $-C_{1\sim5}$ アルキル—、4～6 員単環

50

【 0 1 6 9 】

【化 5 3】



【 0 1 7 0 】

【化 5 4】

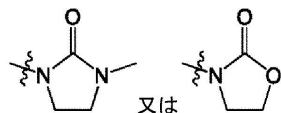


30

【 0 1 7 1 】

50

【化 5 5】

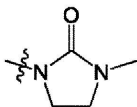


である。

【0 1 7 2】

【00178】 一部の実施形態では、 R^{10} は、

【化 5 6】

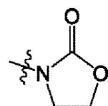


である。

【0 1 7 3】

【00179】 一部の実施形態では、 R^{10} は、

【化 5 7】

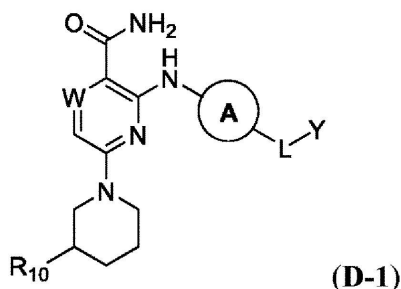


である。

【0 1 7 4】

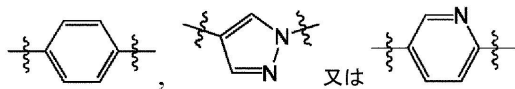
【00180】 一部の実施形態では、式 (D) の化合物は、(D-1)

【化 5 8】



の化合物又は薬学的に許容されるその塩であり、式中、Wは、CH又はNであり；環Aは、

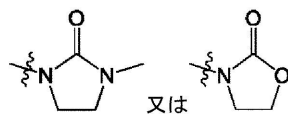
【化 5 9】



であり、Lは、 $-X^1-X^2-X^3-$ であり； X^1 は、 $-C_{1\sim5}$ アルキル—又はN、O若しくはSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員単環式ヘテロシクロアルキルであり、 X^1 の単環式ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されており； X^2 は、結合、 $-C_{1\sim5}$ アルキル—又はN、O若しくはSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員単環式ヘテロシクロアルキルであり、 X^1 の単環式ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されており； X^3

は、結合、 $-C_{1\sim4}$ アルキル、4～6員単環式シクロアルキル又はN、O若しくはSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員ヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されており；Yは、本明細書に記載の通りであり； R^{10} は、

【化60】



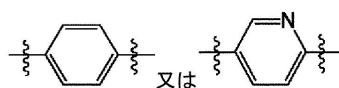
10

である。

【0175】

【00181】 一部の実施形態では、環Aは、

【化61】

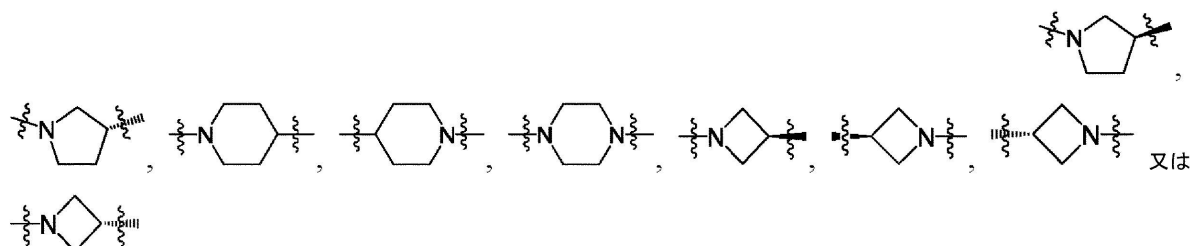


である。

【0176】

【00182】 一部の実施形態では、 X^1 は、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員単環式ヘテロシクロアルキルであり、 X^1 の単環式ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されている。例えば、 X^1 は、

【化62】



30

である。

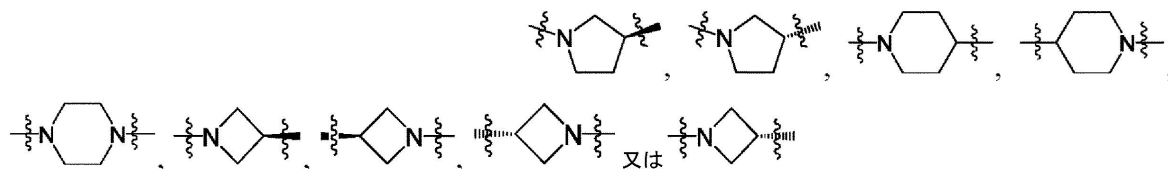
【0177】

【00183】 一部の実施形態では、 X^2 は、結合、 $-C_{1\sim5}$ アルキル、4～6員単環式シクロアルキル又はN、O若しくはSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員単環式ヘテロシクロアルキルである。例えば、 X^2 は、結合又は $-C_{1\sim4}$ アルキルである。

【0178】

【00184】 一部の実施形態では、 X^3 は、結合、4～6員単環式シクロアルキル又はN、O若しくはSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員単環式ヘテロシクロアルキルである。例えば、 X^3 は、

【化63】



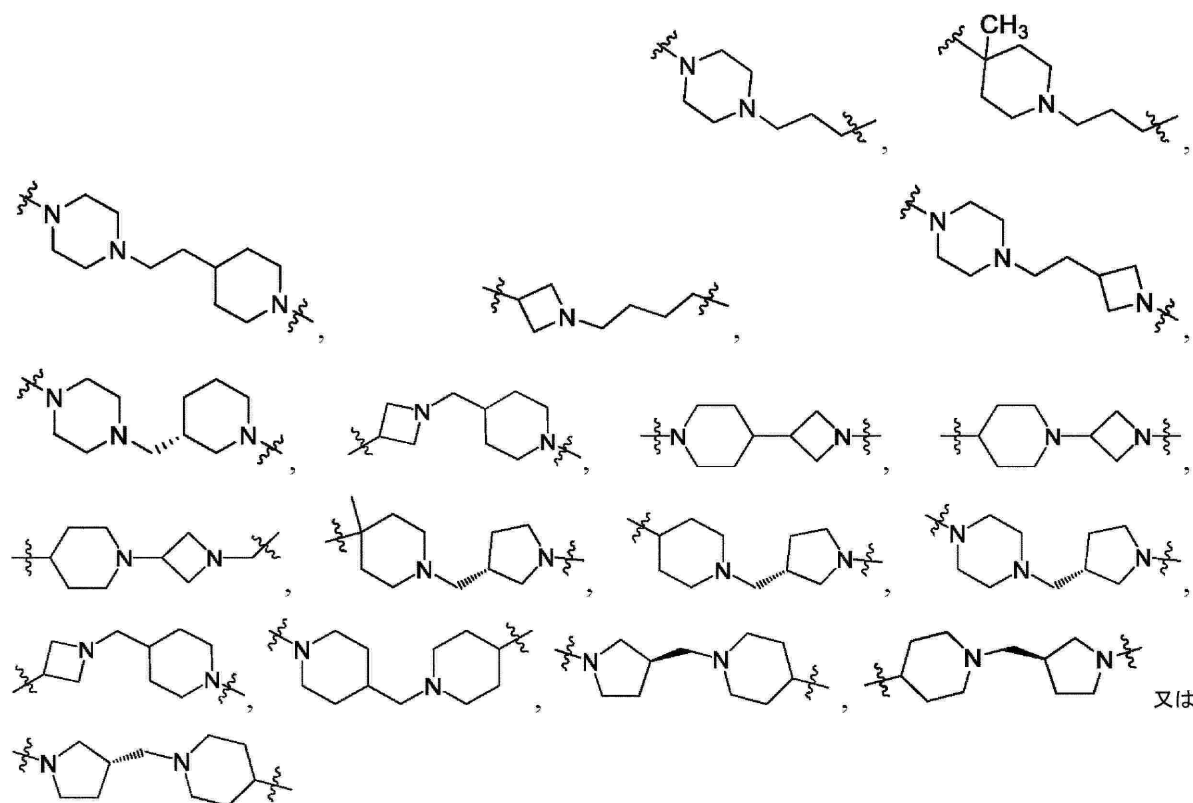
50

である。

【0179】

【00185】 一部の実施形態では、Lは、

【化64】

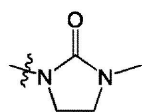


である。

【0180】

【00186】 一部の実施形態では、R¹⁰は、

【化65】

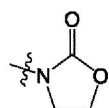


である。

【0181】

【00187】 一部の実施形態では、R¹⁰は、

【化66】

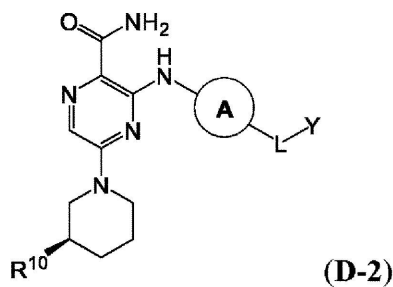


である。

【0182】

【00188】 一部の実施形態では、式(D)の化合物又は式(D-1)の化合物は、式(D-2)

【化 6 7】



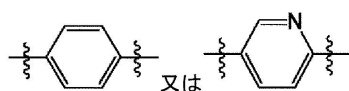
10

の化合物又は薬学的に許容されるその塩であり、式中、環 A、L、Y 及び R^{10} という用語は、式 (A) の化合物、式 (D) の化合物及び式 (D-1) の化合物で定義されている通りである。

【0183】

[00189] 一部の実施形態では、環 A は、

【化 6 8】



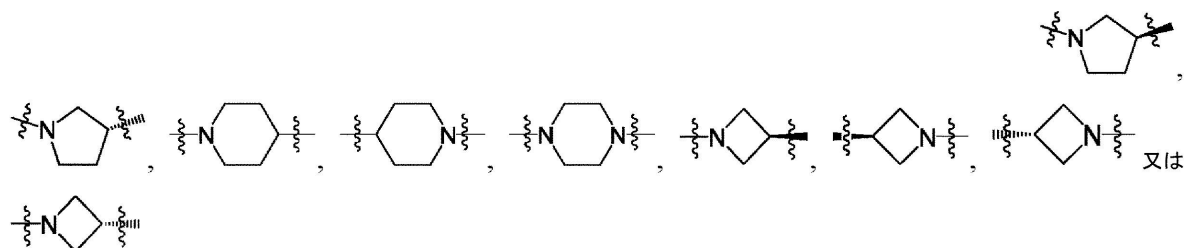
20

である。

【0184】

[00190] 一部の実施形態では、 X^1 は、N、O 又は S から独立して選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ～ 6 員単環式ヘテロシクロアルキルであり、 X^1 の単環式ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されている。例えば、 X^1 は、

【化 6 9】



30

である。

【0185】

[00191] 一部の実施形態では、 X^2 は、結合、 $-C_{1\sim5}$ アルキル、4 ～ 6 員単環式シクロアルキル又は N、O 若しくは S から独立して選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ～ 6 員単環式ヘテロシクロアルキルである。例えば、 X^2 は、結合又は $-C_{1\sim4}$ アルキルである。

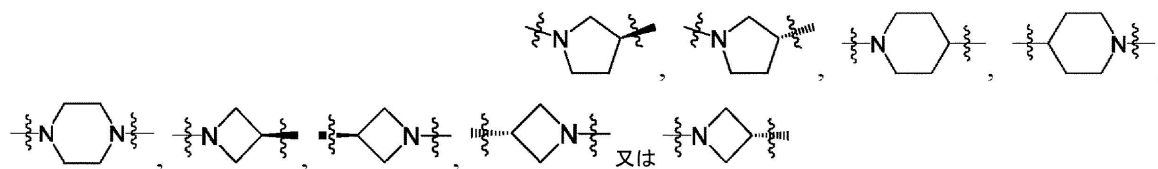
40

【0186】

[00192] 一部の実施形態では、 X^3 は、結合、4 ～ 6 員単環式シクロアルキル又は N、O 若しくは S から独立して選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ～ 6 員単環式ヘテロシクロアルキルである。例えば、 X^3 は、

50

【化 7 0】



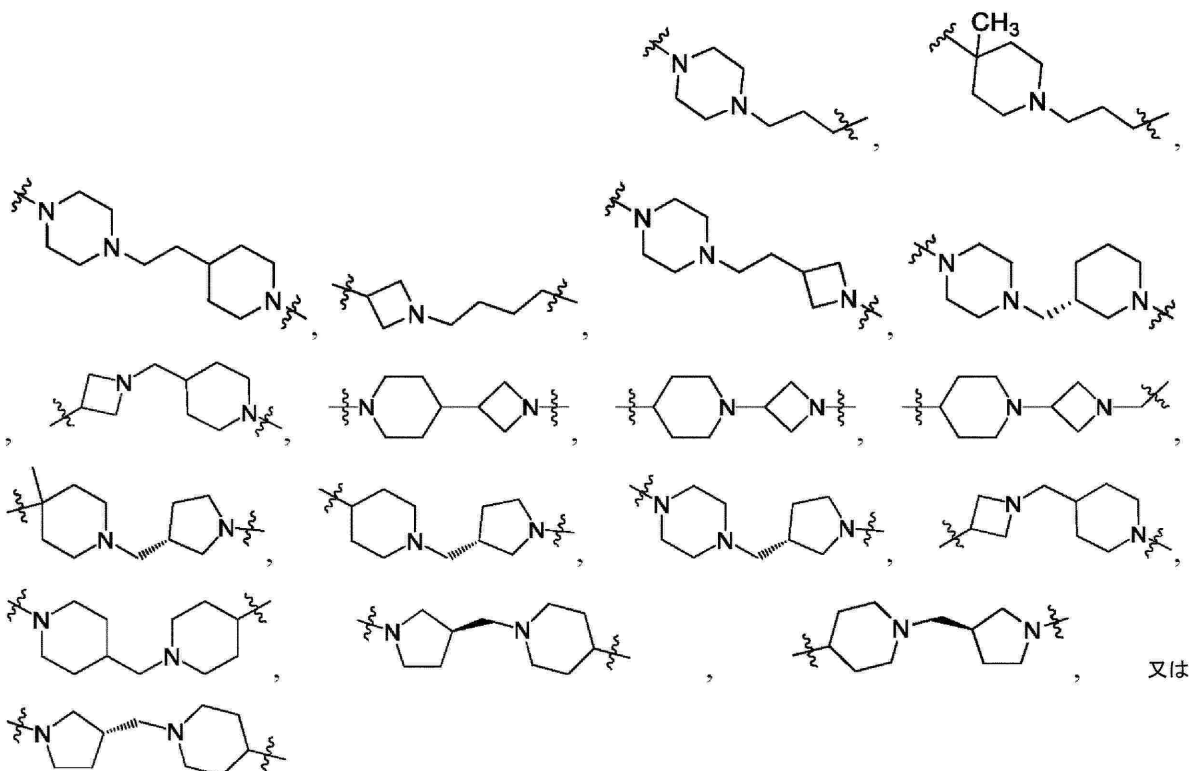
である。

【0187】

10

【00193】 一部の実施形態では、Lは、

【化 7 1】



20

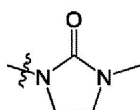
30

である。

【0188】

【00194】 一部の実施形態では、R¹⁰は、

【化 7 2】



40

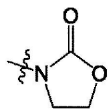
である。

【0189】

【00195】 一部の実施形態では、R¹⁰は、

50

【化 7 3】



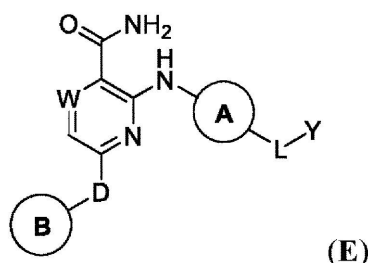
である。

【0190】

[00196] 本開示は、式 (E)

【化 7 4】

10



(E)

の化合物又は薬学的に許容されるその塩も提供し、式中、Dは、結合又は $-NH-$ であり；Wは、N又はCHであり；環Aは、フェニル、9～10員二環式アリール、5～6員部分若しくは完全不飽和単環式複素環又は9～10員二環式ヘテロアリールであり、環Aの単環式複素環及び二環式ヘテロアリールは、N、O又はSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子をそれぞれ有し；環Bは、任意選択的に置換されている5～6員飽和、部分不飽和若しくは完全不飽和単環式複素環又は任意選択的に置換されている8～10員（例えば、8～9員若しくは9～10員）スピロ二環式複素環であり、環Bは、N、O又はSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有し；Lは、 $-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-$ であり； X^1 は、結合、 $-C(O)-N(R)-$ 、 $-N(R)-C(O)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_m-$ 、 $-O(C_6H_4)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$ 、 $-C_{1\sim5}$ アルキル、N、O若しくはSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する7～12員スピロ二環式ヘテロシクロアルキル又はN、O若しくはSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員単環式ヘテロシクロアルキルであり、 X^1 の単環式及び二環式ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されており； X^2 は、結合、 $-(O-CH_2-CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2-C(H_2)-O)_n-$ 、 $-N(R)-C(O)-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C_{1\sim5}$ アルキル、4～6員単環式シクロアルキル又はN、O若しくはSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員単環式ヘテロシクロアルキルであり； X^3 は、結合、 $-C_{1\sim4}$ アルキル、

20

30

【化 7 5】



40

、4～6員シクロアルキル、 $-N(R)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_p-$ 、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員ヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されており； X^4 は、結合、 $-CH_2-CH_2-N(R)-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$ 、5～6員飽和、部分不飽和若しくは完全不飽和炭素環又はN、O若しくはSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員飽和、部分不飽和若しくは完全不飽和複素環であり； X^5 は、結合、 $-N(R)-$ 又は $-C(O)-N(R)-$ であり；各Rは、独立して、 $-H$ 又は $-$

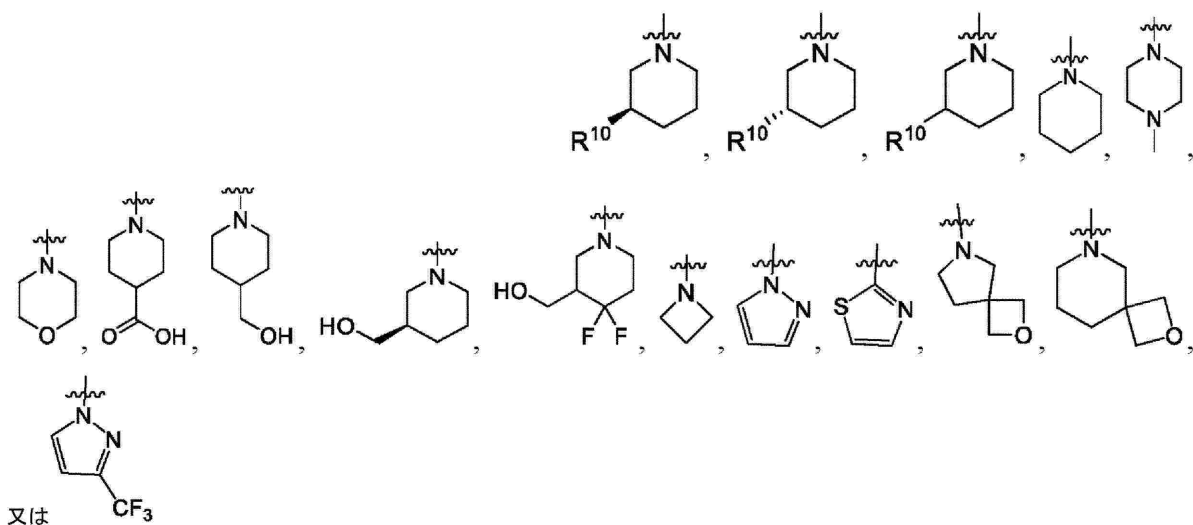
50

C₁～₃アルキルであり；m、n及びpのそれぞれは、独立して、1～3の整数であり；Yは、本明細書に記載の通りであり、X¹、X²、X³、X⁴及びX⁵の少なくとも1つは、窒素原子を有し、及びYは、X¹、X²、X³、X⁴又はX⁵の窒素原子においてLに直接結合されている。

【0191】

【00197】 一部の実施形態では、環Bは、

【化76】

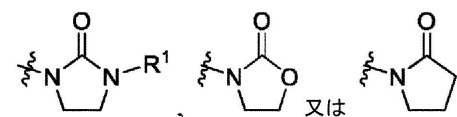


10

20

であり、R¹⁰は、

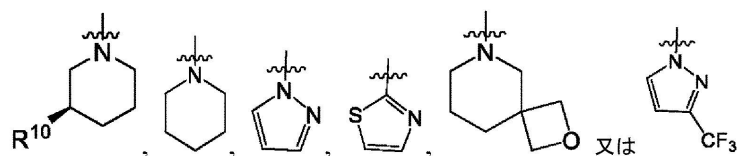
【化77】



30

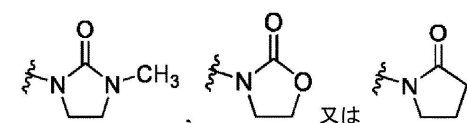
であり、R¹は、C₁～₄アルキル基である。例えば、環Bは、

【化78】



であり、R¹⁰は、

【化79】

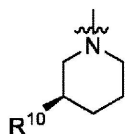


である。他の例では、環Bは、

40

50

【化 8 0】

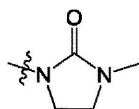


である。

【 0 1 9 2】

【00198】 一部の実施形態では、 R^{10} は、

【化 8 1】

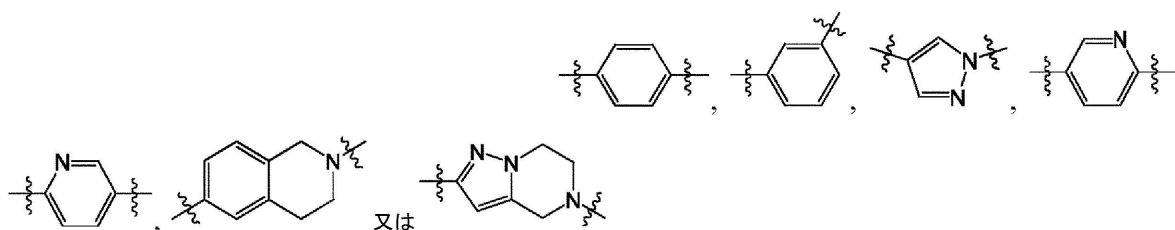


である。

【 0 1 9 3】

【00199】 一部の実施形態では、環 A は、

【化 8 2】



である。

【 0 1 9 4】

【00200】 一部の実施形態では、 X^5 は、 $-N(R)-$ である。

【 0 1 9 5】

【00201】 一部の実施形態では、 X^5 は、 $-C(O)-N(R)-$ である。

【 0 1 9 6】

【00202】 一部の実施形態では、 X^5 は、結合である。

【 0 1 9 7】

【00203】 一部の実施形態では、Lは、

10

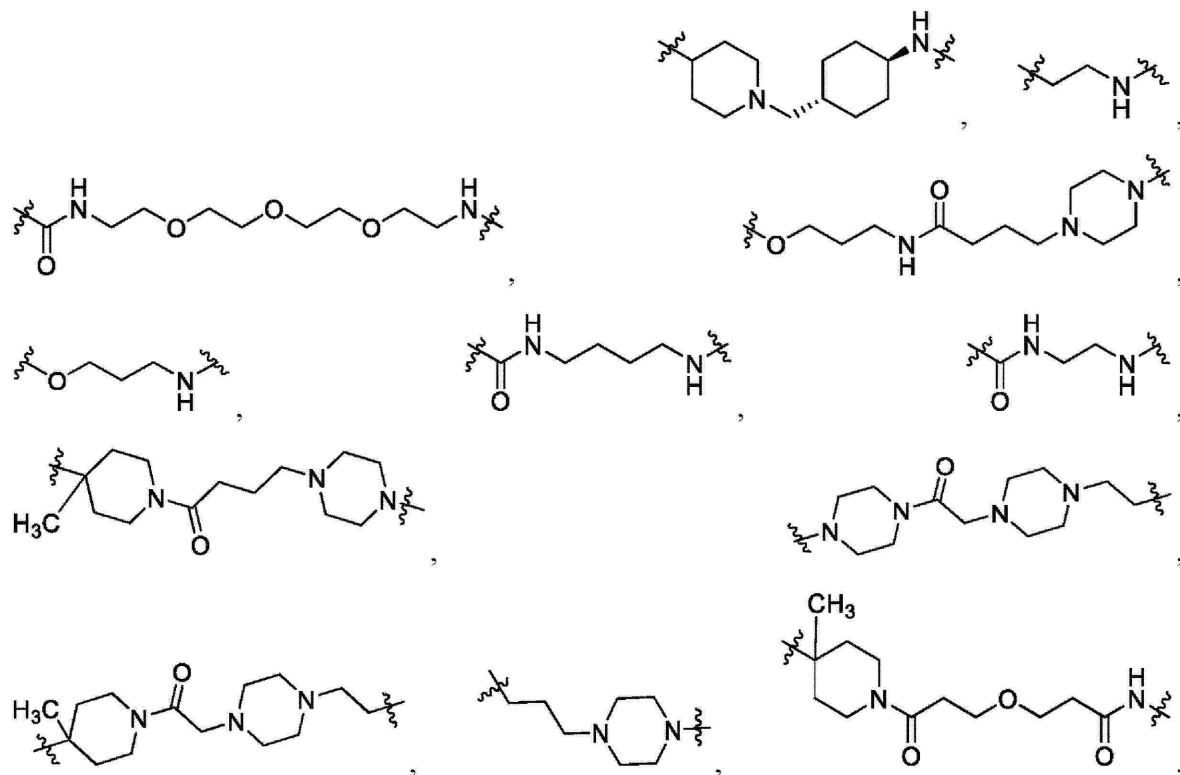
20

30

40

50

【化 8 3】



10

20

30

40

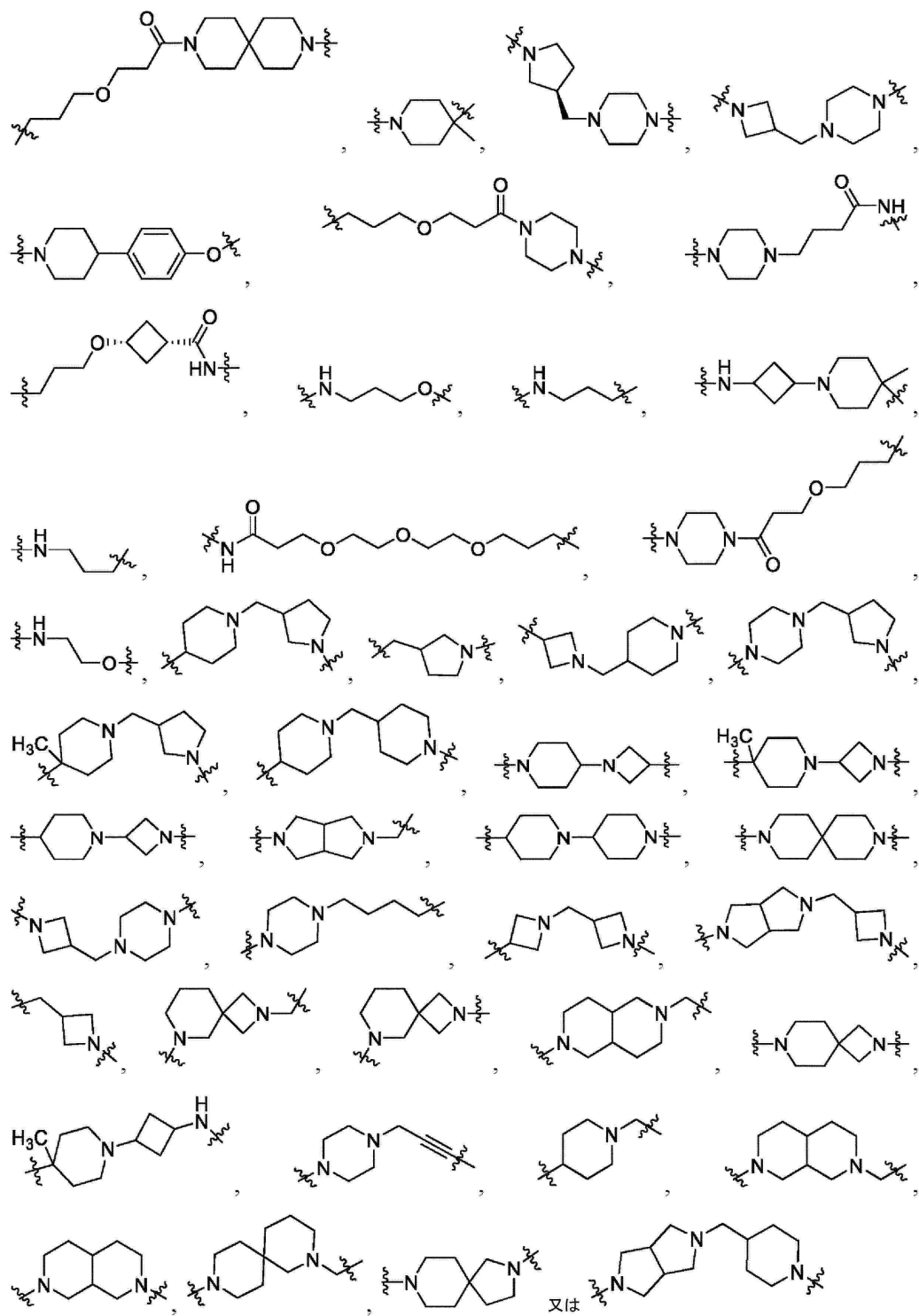
50

The image displays 30 chemical structures of nitrogen-containing polymers, arranged in a grid. The structures are as follows:

- Row 1: 1. A piperidine ring with a methyl group and a carbonyl group attached to a polymer chain. 2. A piperazine ring with a carbonyl group attached to a polymer chain. 3. A piperazine ring with a carbonyl group and an ether group attached to a polymer chain.
- Row 2: 4. A piperidine ring with a carbonyl group and an ether group attached to a polymer chain. 5. A piperidine ring with a carbonyl group and an ether group attached to a polymer chain. 6. A piperidine ring with a carbonyl group and an ether group attached to a polymer chain.
- Row 3: 7. A piperidine ring with a methyl group and a carbonyl group attached to a polymer chain. 8. A piperidine ring with a carbonyl group and an ether group attached to a polymer chain. 9. A piperidine ring with a carbonyl group and an ether group attached to a polymer chain.
- Row 4: 10. A piperidine ring with a carbonyl group and an ether group attached to a polymer chain. 11. A piperidine ring with a carbonyl group and an ether group attached to a polymer chain. 12. A piperidine ring with a carbonyl group and an ether group attached to a polymer chain.
- Row 5: 13. A piperidine ring with a carbonyl group and an ether group attached to a polymer chain. 14. A piperidine ring with a carbonyl group and an ether group attached to a polymer chain. 15. A piperidine ring with a carbonyl group and an ether group attached to a polymer chain.
- Row 6: 16. A piperidine ring with a carbonyl group and an ether group attached to a polymer chain. 17. A piperidine ring with a carbonyl group and an ether group attached to a polymer chain. 18. A piperidine ring with a carbonyl group and an ether group attached to a polymer chain.
- Row 7: 19. A piperidine ring with a carbonyl group and an ether group attached to a polymer chain. 20. A piperidine ring with a carbonyl group and an ether group attached to a polymer chain. 21. A piperidine ring with a carbonyl group and an ether group attached to a polymer chain.
- Row 8: 22. A piperidine ring with a carbonyl group and an ether group attached to a polymer chain. 23. A piperidine ring with a carbonyl group and an ether group attached to a polymer chain. 24. A piperidine ring with a carbonyl group and an ether group attached to a polymer chain.
- Row 9: 25. A piperidine ring with a carbonyl group and an ether group attached to a polymer chain. 26. A piperidine ring with a carbonyl group and an ether group attached to a polymer chain. 27. A piperidine ring with a carbonyl group and an ether group attached to a polymer chain.
- Row 10: 28. A piperidine ring with a carbonyl group and an ether group attached to a polymer chain. 29. A piperidine ring with a carbonyl group and an ether group attached to a polymer chain. 30. A piperidine ring with a carbonyl group and an ether group attached to a polymer chain.

40

【化 8 5】

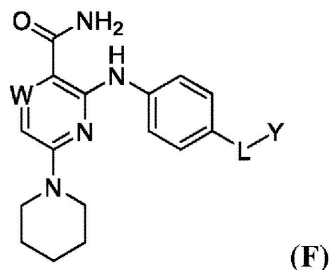


である。

【0198】

【00204】 本開示は、式（F）

【化 8 6】



10

の化合物又は薬学的に許容されるその塩も提供し、式中、Wは、CH又はNであり；Lは、 $-X^1-X^2-X^3-$ であり； X^1 は、 $-C(O)-N(R)-$ 、 $-N(R)-C(O)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_m-$ 、 $-O(C_6H_4)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$ 、 $-C_{1\sim5}$ アルキル、N、O若しくはSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する7～12員スピロ二環式ヘテロシクロアルキル又はN、O若しくはSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員単環式ヘテロシクロアルキルであり、 X^1 の単環式及び二環式ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されており； X^2 は、結合、 $-C_{1\sim5}$ アルキル、 $-(O-CH_2-CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_n-$ 、 $-N(R)-C(O)-$ 、 $-N(R)-C(O)-$ 、 $-C_{1\sim5}$ アルキル、4～6員単環式シクロアルキル又はN、O若しくはSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員単環式ヘテロシクロアルキルであり； X^3 は、結合、 $-C_{1\sim4}$ アルキル、

20

【化 8 7】



、4～6員シクロアルキル、 $-N(R)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_p-$ 、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員ヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されており；各Rは、独立して、 $-H$ 又は $-C_{1\sim3}$ アルキルであり；m、n及びpのそれぞれは、独立して、1～3の整数であり；Yは、本明細書に記載の通りである。

30

【0199】

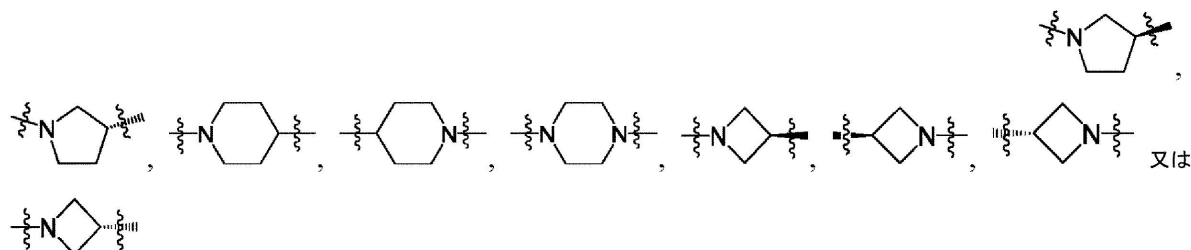
【00205】 一部の実施形態では、Wは、Nである。

【0200】

【00206】 一部の実施形態では、 X^1 は、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員単環式ヘテロシクロアルキルであり、 X^1 の単環式ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されている。例えば、 X^1 は、

【化 8 8】

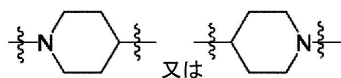
40



である。場合により、 X^1 は、

50

【化 8 9】



である。

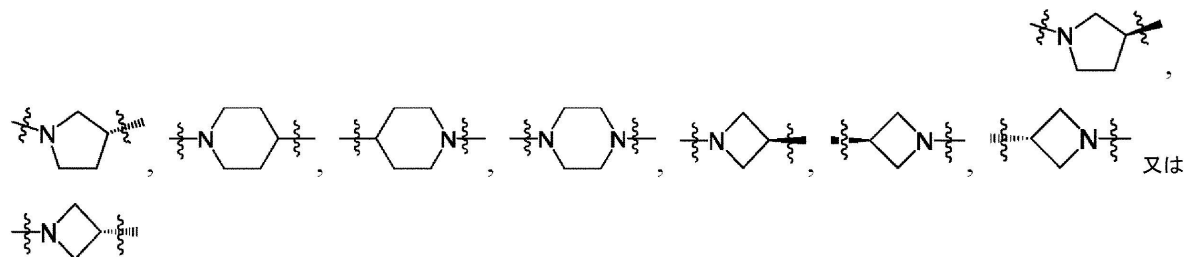
【0201】

【00207】 一部の実施形態では、 X^2 は、結合又は $-C_{1\sim5}$ アルキルである。

【0202】

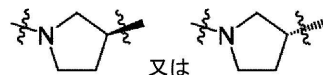
【00208】 一部の実施形態では、 X^3 は、N、O 又は S から独立して選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ～ 6 員単環式ヘテロシクロアルキルである。例えば、 X^3 は、

【化 9 0】



である。場合により、 X^3 は、

【化 9 1】

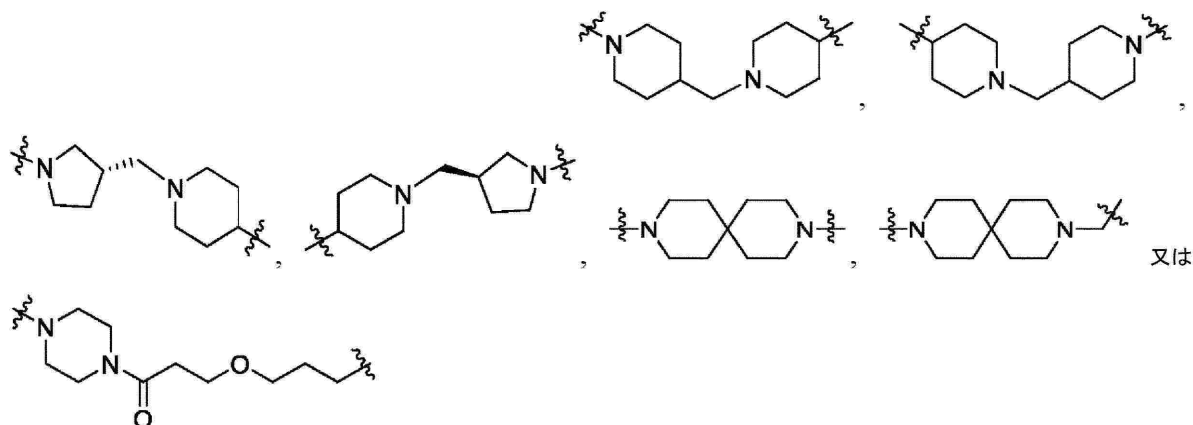


である。

【0203】

【00209】 一部の実施形態では、L は、

【化 9 2】



である。

【0204】

【00210】 一部の実施形態では、L は、

10

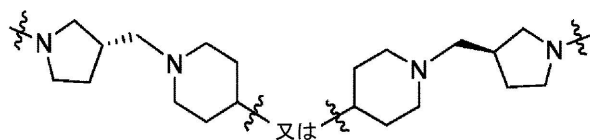
20

30

40

50

【化 9 3】

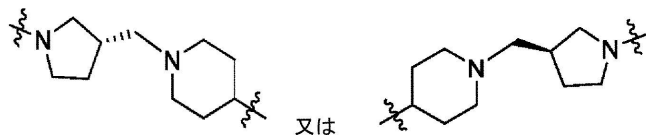


である。

【 0 2 0 5】

【00211】 一部の実施形態では、Wは、Nであり；Lは、

【化 9 4】

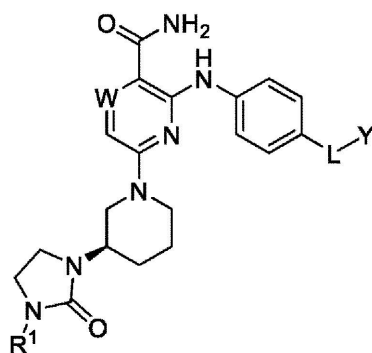


である。

【 0 2 0 6】

【00212】 本開示は、式（G）

【化 9 5】



(G)

の化合物又は薬学的に許容されるその塩も提供し、式中、 R^1 、L及びYは、式（A）の化合物について定義されている通りである。

【 0 2 0 7】

【00213】 一部の実施形態では、 R^1 は、メチルである。

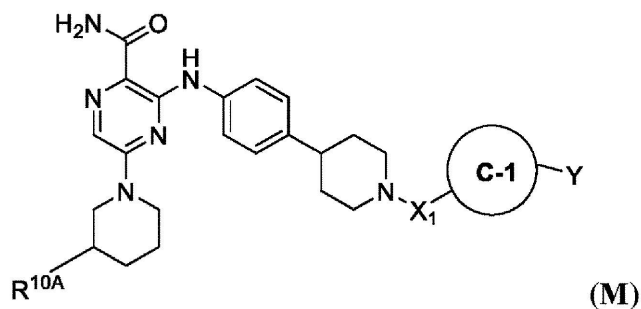
【 0 2 0 8】

【00214】 一部の実施形態では、Wは、Nである。

【 0 2 0 9】

【00215】 本開示は、式（M）

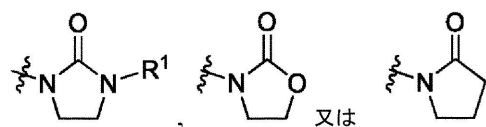
【化 9 6】



(M)

の化合物又は薬学的に許容されるその塩も提供し、式中、 R^{10A} は、-H、

【化 9 7】



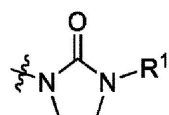
であり、 R^1 は、 $C_1 \sim 4$ アルキルであり； X^1 は、 $-C_1 \sim 5$ アルキルであり；環 C - 1 は、1 個の窒素原子を有する 5 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルであり；及び Y は、本明細書に記載の通りである。

【0 2 1 0】

10

[00216] 一部の実施形態では、 R^{10A} は、 $-H$ 、又は

【化 9 8】



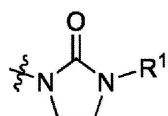
である。

【0 2 1 1】

20

[00217] 一部の実施形態では、 R^{10A} は、

【化 9 9】



であり、及び R^1 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル又はイソブチルである。例えば、 R^1 は、メチルである。

【0 2 1 2】

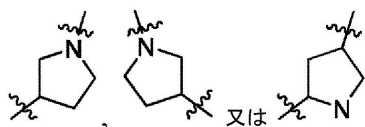
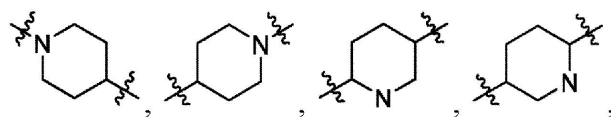
30

[00218] 一部の実施形態では、 X^1 は、メチレン ($-CH_2-$)、エチレン ($-CH_2CH_2-$) 又はプロピレン ($-CH_2CH_2CH_2-$) である。例えば、 X^1 は、メチレン ($-CH_2-$) である。

【0 2 1 3】

[00219] 一部の実施形態では、環 C - 1 は、

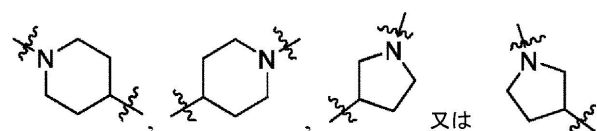
【化 1 0 0】



40

である。例えば、環 C - 1 は、

【化 1 0 1】



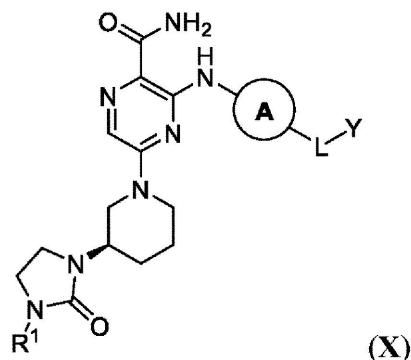
50

である。

【0214】

[00220] 本開示は、式 (X)

【化102】



10

の化合物又は薬学的に許容されるその塩を提供し、式中、 R^1 は、 $C_1 \sim 3$ アルキルであり；環Aは、フェニル、5～6員部分若しくは完全不飽和単環式複素環、9～10員二環式アリール又は9～10員二環式ヘテロアリールであり、環Aの複素環及び二環式ヘテロアリールは、それぞれ独立して、N、O又はSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有し；Lは、 $-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-$ であり； X^1 は、 $-C(O)-N(R)-$ 、 $-N(R)-C(O)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_m-$ 、 $-O(C_6H_4)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$ 、 $-C_{1 \sim 5}$ アルキル、N、O若しくはSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する7～12員スピロ二環式ヘテロシクロアルキルであり、 X^1 の二環式ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ 又はN、O若しくはSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員単環式ヘテロシクロアルキルで任意選択的に置換されており、 X^1 の単環式ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されており； X^2 は、結合、 $-(O-CH_2-CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_n-$ 、 $-N(R)-C(O)-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C_{1 \sim 5}$ アルキル、4～6員単環式シクロアルキル又はN、O若しくはSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員単環式ヘテロシクロアルキルであり； X^3 は、結合、 $-C_{1 \sim 4}$ アルキル、

20

30

【化103】



、4～6員シクロアルキル、 $-N(R)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_p-$ 、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員ヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されており； X^4 は、結合、 $-CH_2-CH_2-N(R)-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$ 又はN、O若しくはSから独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有する5～6員飽和、部分不飽和若しくは完全不飽和炭素環であり； X^5 は、結合、 $-C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $-N(R)-$ 又は $-C(O)-N(R)-$ であり；各Rは、独立して、 $-H$ 又は $-C_{1 \sim 3}$ アルキルであり；m、n及びpのそれぞれは、独立して、1～3の整数であり；Yは、本明細書に記載の通りであり、各 R^2 は、独立して、ハロ又は $C_{1 \sim 4}$ アルキルであり；各Zは、 $-C(R^A)_2-$ 又は $-C(O)-$ であり；各 R^A は、独立して、 $-H$ 又は $C_{1 \sim 4}$ アルキルであり；qは、0、1又は2である。

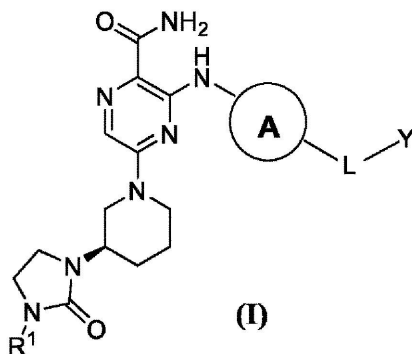
40

【0215】

[00221] 場合により、式 (X) の化合物は、式 (I)

50

【化 1 0 4】



10

の化合物又は薬学的に許容されるその塩であり、式中、 R^1 は、 $C_1 \sim 3$ アルキルであり；環Aは、フェニル、9～10員二環式アリール又はN、O若しくはSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する9～10員二環式ヘテロアリールであり；Lは、 $-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-$ であり； X^1 は、 $-C(O)-N(R)-$ 、 $-N(R)-C(O)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_m-$ 、 $-O(C_6H_4)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_m-$ 、 $-C_1 \sim 5$ アルキル、N、O若しくはSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する7～12員スピロ二環式ヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ 又はN、O若しくはSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員ヘテロシクロアルキルで任意選択的に置換されており、ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されており； X^2 は、結合、 $-(O-CH_2-CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_n-$ 、 $-N(R)-C(O)-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C_1 \sim 5$ アルキル、4～6員シクロアルキル又はN、O若しくはSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員ヘテロシクロアルキルであり； X^3 は、結合、 $-C_1 \sim 4$ アルキル、4～6員シクロアルキル、 $-N(R)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_p-$ 、N、O又はSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員ヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されており； X^4 は、結合、 $-CH_2-CH_2-N(R)-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$ 又はN、O若しくはSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員飽和、部分不飽和若しくは完全不飽和複素環であり； X^5 は、結合、 $-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-N(R)-$ 又は $-C(O)-N(R)-$ であり；各Rは、独立して、 $-H$ 又は $-C_1 \sim 3$ アルキルであり；m、n及びpのそれぞれは、独立して、1～3（例えば、1、2又は3）の整数であり；Yは、本明細書に記載の通りであり、各 R^2 は、独立して、ハロ又は $-C_1 \sim 4$ アルキルであり；各Zは、 $-C(R^A)_2-$ 又は $-C(O)-$ であり；各 R^A は、独立して、 $-H$ 又は $-C_1 \sim 4$ アルキルであり；qは、0、1又は2である。

20

30

【0216】

【00222】 一部の実施形態では、qは、0である。他の実施形態では、qは、1であり、 R^2 は、 $-F$ である。

40

【0217】

【00223】 一部の実施形態では、Zは、 $-CH_2-$ 又は $-C(O)-$ である。

【0218】

【00224】 一部の実施形態では、 R^1 は、 $-C_1 \sim 3$ アルキルである。例えば、 R^1 は、メチル、エチル、プロピル又はイソプロピルである。他の実施形態では、 R^1 は、メチルである。

【0219】

【00225】 一部の実施形態では、各Rは、独立して、 $-H$ 又は $-CH_3$ である。例えば、各Rは、 $-H$ である。

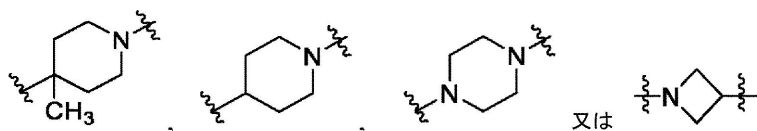
50

【0220】

【00226】 一部の実施形態では、 X^1 は、 $-C(O)-N(R)-$ 、 $-N(R)-C(O)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_m-$ 、 $-O(C_6H_4)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$ 、 $-C_{1\sim5}$ アルキル、 N 、 O 若しくは S から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する7～12員スピロ二環式ヘテロシクロアルキル又は N 、 O 若しくは S から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員ヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されている。一部の実施形態では、 X^1 は、 $-C(O)-N(R)-$ である。例えば、 X^1 は、 $-C(O)-N(H)-$ 、 $-C(O)-N(CH_3)-$ 又は $-C(O)-N(CH_2CH_3)-$ である。他の実施形態では、 X^1 は、 N 、 O 若しくは S から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されている。例えば、 X^1 は、

10

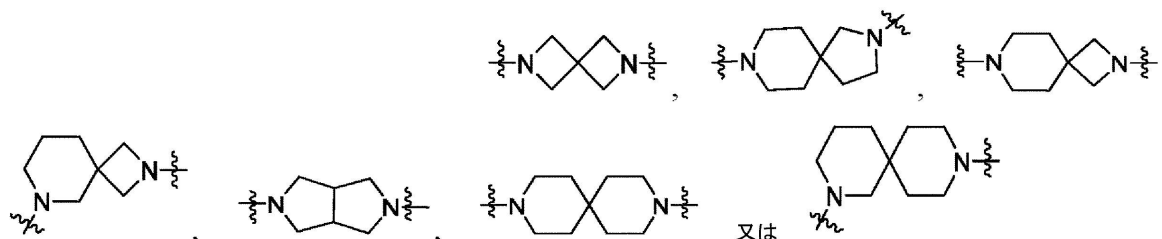
【化105】



である。他の例では、 X^1 は、 N 、 O 若しくは S から独立して選択される1～3個のヘテロ原子（例えば、 N ）を有する7～10員スピロ二環式ヘテロシクロアルキル環である。例えば、 X^1 は、

20

【化106】



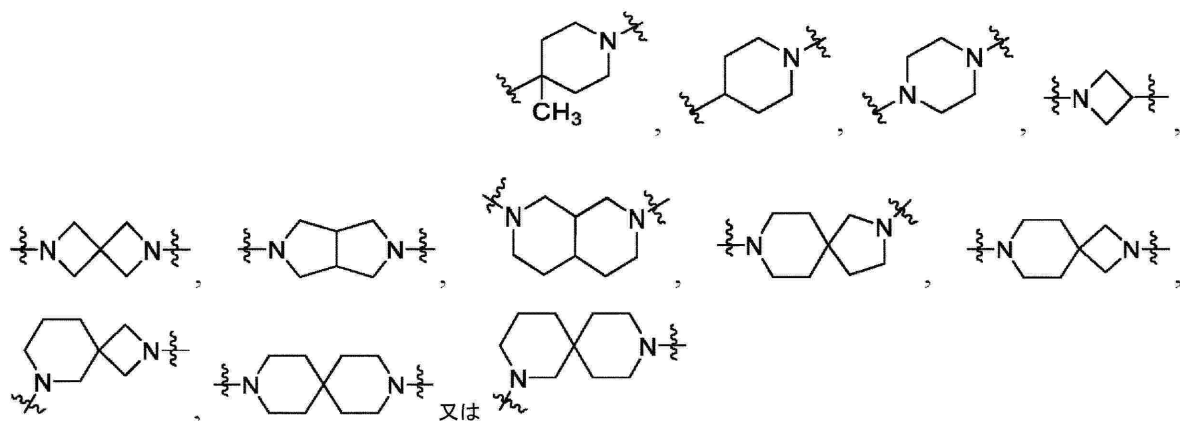
30

である。他の実施形態では、 X^1 は、 $-(O-CH_2-CH_2)_m-$ 又は $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$ （式中、 m は、1、2、3である）である。例えば、 X^1 は、 $-(O-CH_2-CH_2)_m-$ 又は $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$ であり、 m は、1である。別の例では、 X^1 は、 $-(O-CH_2-CH_2)_m-$ 又は $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$ であり、 m は、2である。一部の実施形態では、 X^1 は、 $-C_{1\sim5}$ アルキルである。例えば、 X^1 は、メチレン（ $-CH_2-$ ）、エチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）、プロピレン（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）、ブチレン（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）などである。一部の実施形態では、 X^1 は、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、

40

50

【化 1 0 7】



10

である。

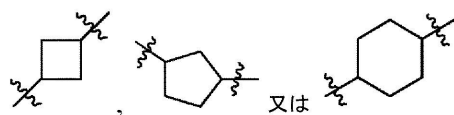
【 0 2 2 1 】

[00227] 一部の実施形態では、 X^2 は、結合、 $-(O-CH_2-CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_n-$ 、 $-N(R)-C(O)-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C_{1\sim5}$ アルキル、4～6員シクロアルキル又はN、O若しくはSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員ヘテロシクロアルキルである。一部の実施形態では、 X^2 は、結合である。一部の実施形態では、 X^2 は、 $-(O-CH_2-CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_n-$ 又は $-C_{1\sim5}$ アルキル（式中、 n は、1、2又は3である）である。例えば、 X^1 は、 $-C(O)-N(R)-$ であり、 X^2 は、 $-(O-CH_2-CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_n-$ 又は $-C_{1\sim5}$ アルキルである。いくつかの例では、 X^2 は、 $-(O-CH_2-CH_2)_n-$ 又は $-(CH_2-CH_2-O)_n-$ （式中、 n は、1又は2である）である。他の例では、 X^2 は、 $-C_{1\sim5}$ アルキルである。例えば、 X^2 は、メチレン（ $-CH_2-$ ）、エチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）、プロピレン（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）、ブチレン（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）などである。他の例では、 X^2 は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 又は $-CH_2CH_2CH_2-$ である。いくつかの例では、 X^2 は、4～6員シクロアルキルである。例えば、 X^2 は、

20

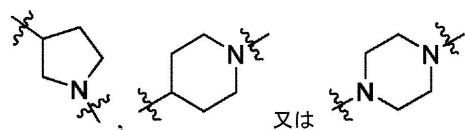
30

【化 1 0 8】



である。他の例では、 X^2 は、N、O 若しくは S から独立して選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルである。例えば、 X^2 は、

【化 1 0 9】



である。

【 0 2 2 2 】

[00228] 一部の実施形態では、 X^3 は、結合、 $-C_1 \sim 4$ アルキル、 $4 \sim 6$ 員シクロアルキル、 $-N(R)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_p-$ 、 N 、 O 又は S から独立して選択される $1 \sim 2$ 個のヘテロ原子を有する $4 \sim 6$ 員ヘテ

50

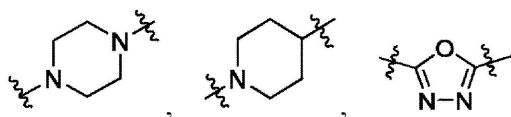
ロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルは、 $-\text{CH}_3$ で任意選択的に置換されている。一部の実施形態では、 X^3 は、結合である。一部の実施形態では、 X^3 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなどである。一部の実施形態では、 X^3 は、シクロペンチル又はシクロヘキシルである。一部の実施形態では、 X^3 は、 $-\text{N}(\text{H})-$ である。他の実施形態では、 X^3 は、 $-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_p-$ 又は $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_p-$ （式中、 p は、1又は2である）である。

【0223】

【00229】 一部の実施形態では、 X^4 は、結合、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R})-$ 、 $-\text{N}(\text{R})-$ 、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、 $-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_m-$ 又は N 、 O 若しくは S から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員飽和、部分不飽和若しくは完全不飽和複素環である。一部の実施形態では、 X^4 は、結合、

10

【化110】



、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R})-$ 又は $-\text{N}(\text{R})-$ である。例えば、 X^4 は、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-$ 又は $-\text{N}(\text{H})-$ である。他の例では、 X^4 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチルなどである。

20

【0224】

【00230】 一部の実施形態では、 X^5 は、結合、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、 $-\text{N}(\text{R})-$ 又は $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R})-$ である。一部の実施形態では、 X^5 は、結合である。一部の実施形態では、 X^5 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなどである。一部の実施形態では、 X^5 は、 $-\text{N}(\text{H})-$ 又は $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-$ である。

【0225】

【00231】 一部の実施形態では、 L は、

30

40

50

10

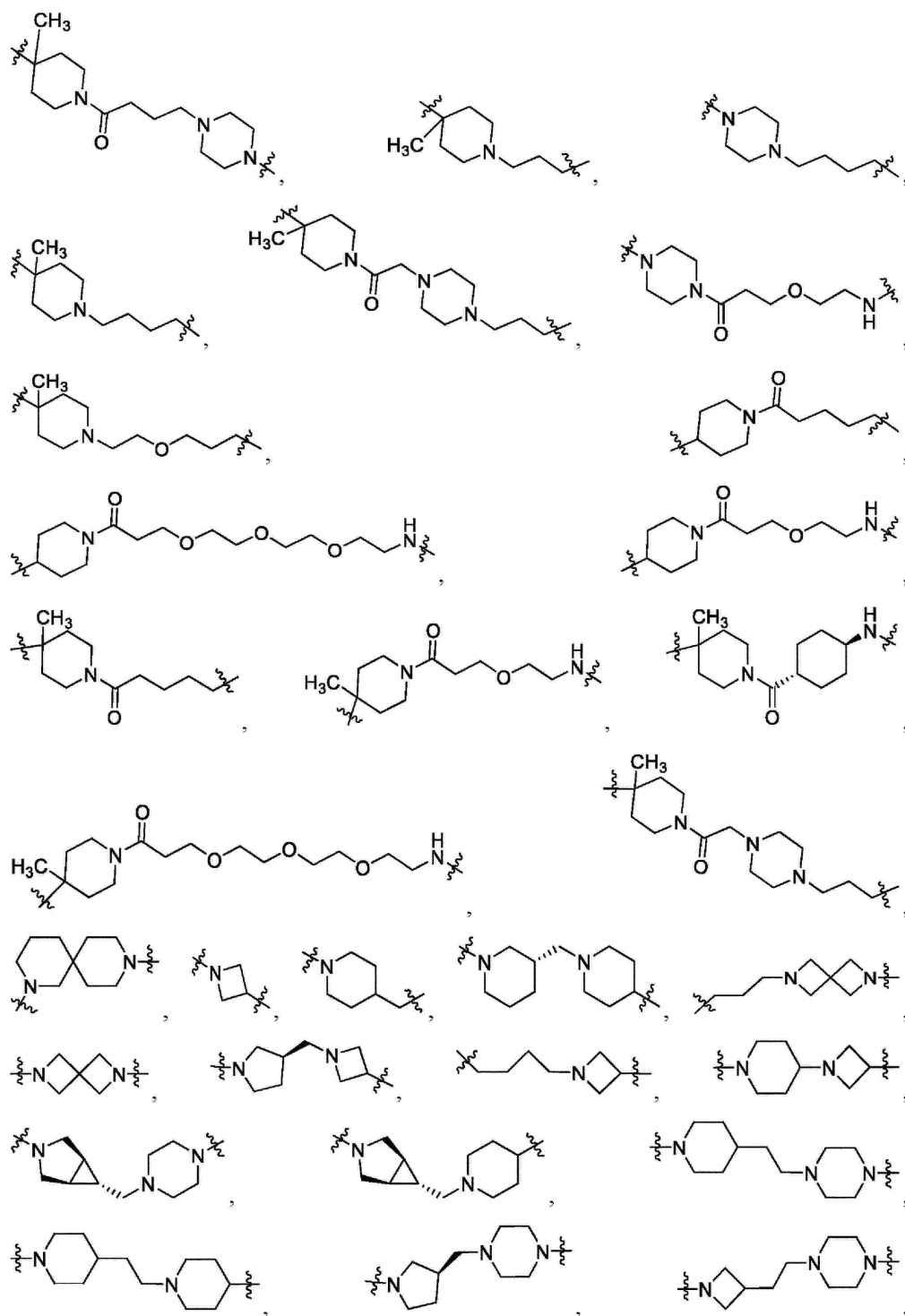
20

30

40

50

【化 1 1 2】



10

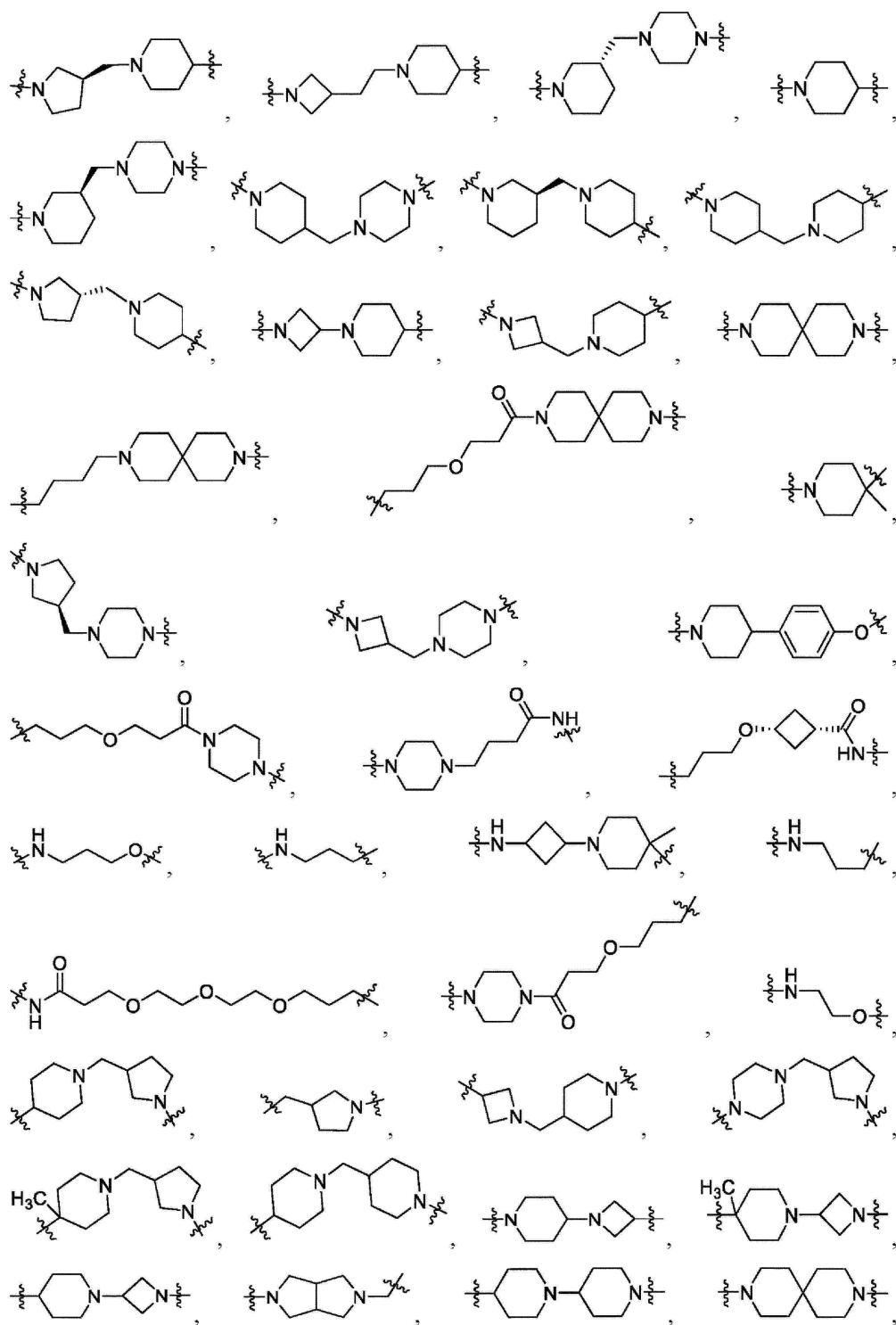
20

30

40

50

【化 1 1 3】



10

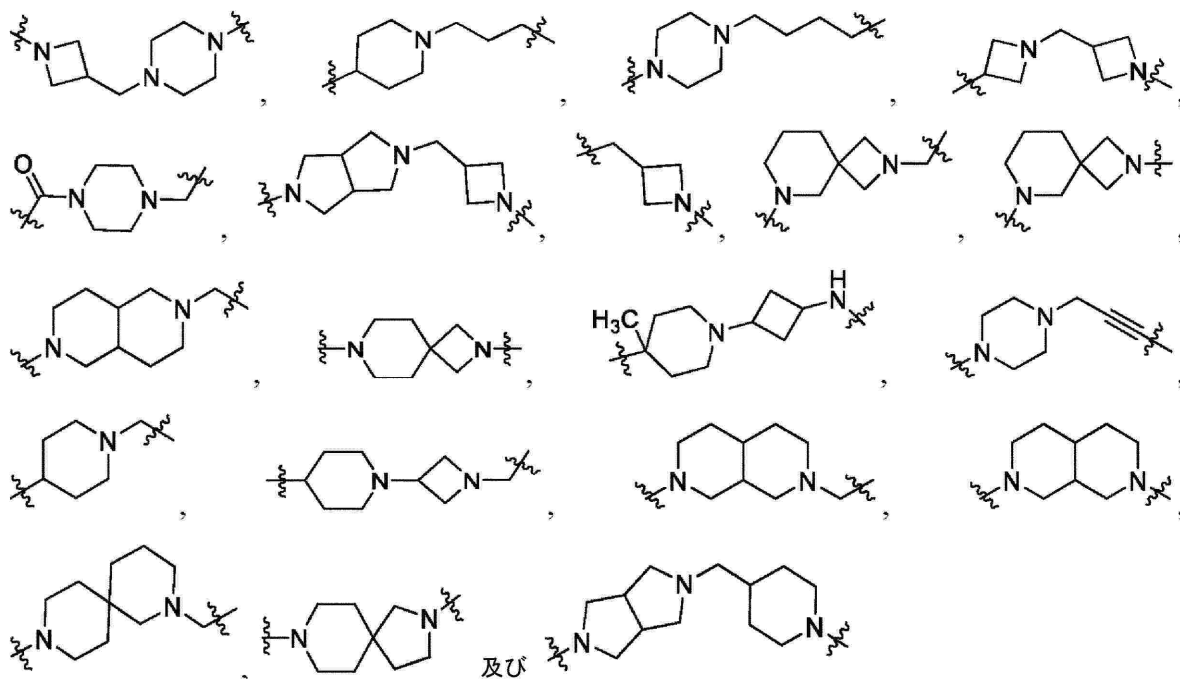
20

30

40

50

【化 1 1 4】



10

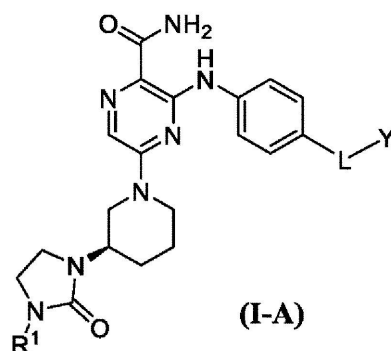
20

から選択される。

【0 2 2 6】

【00232】 本開示は、式 (I-A) :

【化 1 1 5】



(I-A)

30

の化合物又は薬学的に許容されるその塩も提供し、式中、 R^1 は、 $C_1 \sim 3$ アルキルであり； L は、 $-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-$ であり； X^1 は、 $-C(O)-N(R)-$ 、 $-N(R)-C(O)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_m-$ 、 $-O(C_6H_4)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$ 、 $-C_1 \sim 5$ アルキル、 N 、 O 若しくは S から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する7～12員スピロ二環式ヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ 又は N 、 O 若しくは S から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員ヘテロシクロアルキルで任意選択的に置換されており、ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されており； X^2 は、結合、 $-(O-CH_2-CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_n-$ 、 $-N(R)-C(O)-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C_1 \sim 5$ アルキル、4～6員シクロアルキル又は N 、 O 若しくは S から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員ヘテロシクロアルキルであり； X^3 は、結合、 $-C_1 \sim 4$ アルキル、4～6員シクロアルキル、 $-N(R)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_p-$ 又は N 、 O 若しくは S から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員ヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換さ

40

50

れており； X^4 は、結合、 $-CH_2-CH_2-N(R)-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$ 又はN、O若しくはSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員飽和、部分不飽和若しくは完全不飽和複素環であり； X^5 は、結合、 $-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-N(R)-$ 又は $-C(O)-N(R)-$ であり；各Rは、独立して、 $-H$ 又は $-C_{1\sim3}$ アルキルであり；m、n及びpのそれぞれは、独立して、1～3の整数であり；Yは、本明細書に記載の通りであり、各 R^2 は、独立して、ハロ又は $-C_{1\sim4}$ アルキルであり；各Zは、 $-C(R^A)_2-$ 又は $-C(O)-$ であり；各 R^A は、独立して、 $-H$ 又は $-C_{1\sim4}$ アルキルであり；qは、0、1又は2である。

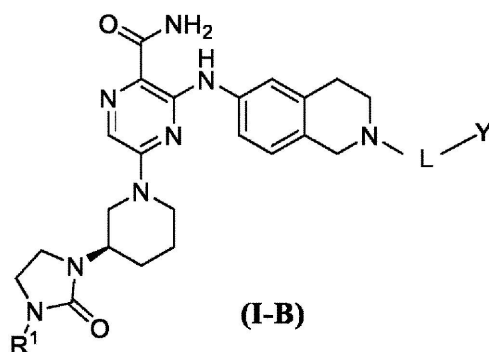
【0227】

【0233】 他の実施形態では、式(I-A)における可変部分のそれぞれは、式(X)又は(I)の化合物について本明細書に定義されている通りである。

【0228】

【0234】 本開示は、式(I-B)

【化116】



の化合物又は薬学的に許容されるその塩も提供し、式中、 R^1 は、 $C_{1\sim3}$ アルキルであり；Lは、 $-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-$ であり； X^1 は、 $-C(O)-N(R)-$ 、 $-N(R)-C(O)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_m-$ 、 $-O(C_6H_4)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$ 、 $-C_{1\sim5}$ アルキル、N、O若しくはSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する7～12員スピロ二環式ヘテロシクロアルキル環であり、ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ 又はN、O若しくはSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員ヘテロシクロアルキルで任意選択的に置換されており、ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されており； X^2 は、結合、 $-(O-CH_2-CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_n-$ 、 $-N(R)-C(O)-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C_{1\sim5}$ アルキル、4～6員シクロアルキル又はN、O若しくはSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員ヘテロシクロアルキルであり； X^3 は、結合、 $-C_{1\sim4}$ アルキル、4～6員シクロアルキル、 $-N(R)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_p-$ 又はN、O若しくはSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員ヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されており； X^4 は、結合、 $-CH_2-CH_2-N(R)-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$ 又はN、O若しくはSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員飽和、部分不飽和若しくは完全不飽和複素環であり； X^5 は、結合、 $-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-N(R)-$ 又は $-C(O)-N(R)-$ であり；各Rは、独立して、 $-H$ 又は $-C_{1\sim3}$ アルキルであり；m、n及びpのそれぞれは、独立して、1～3の整数であり；Yは、本明細書に記載の通りであり、各 R^2 は、独立して、ハロ又は $C_{1\sim4}$ アルキルであり；各Zは、 $-C(R^A)_2-$ 又は $-C(O)-$ であり；各 R^A は、独立して、 $-H$ 又は $C_{1\sim4}$ アルキルであり；qは、0、1又は2である。

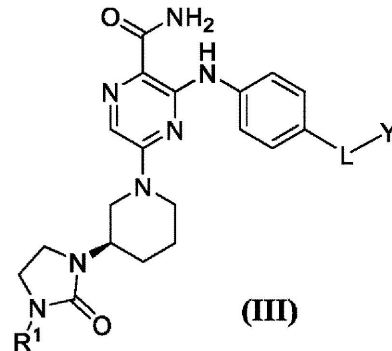
【0229】

【00235】 他の実施形態では、式（I-B）における可変部分のそれぞれは、式（X）又は（I）の化合物について本明細書に定義されている通りである。

【0230】

【00236】 本開示は、式（III）

【化117】



10

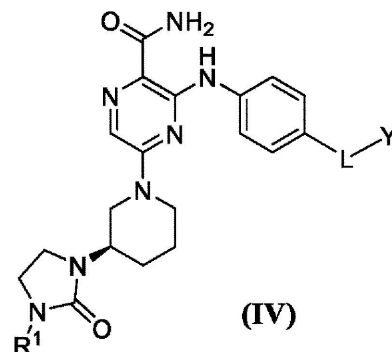
の化合物又は薬学的に許容されるその塩も提供し、式中、 R^1 は、 $C_1 \sim 3$ アルキルであり； L は、 $-X^1-X^2-X^3-$ であり； X^1 は、N、O若しくはSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する7～12員スピロ二環式ヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ 又はN、O若しくはSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員ヘテロシクロアルキルで任意選択的に置換されており、ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されており； X^2 は、結合又は $-C_1 \sim 5$ アルキルであり； X^3 は、結合、 $-C_1 \sim 4$ アルキル、N、O若しくはSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員ヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ で任意選択的に置換されており； Y は、本明細書に記載の通りであり、各 R^2 は、独立して、ハロ又は $-C_1 \sim 4$ アルキルであり；各 Z は、 $-C(R^A)_2-$ 又は $-C(O)-$ であり；各 R^A は、独立して、 $-H$ であり； q は、0、1又は2である。

20

【0231】

【00237】 本開示は、式（IV）

【化118】



40

の化合物又は薬学的に許容されるその塩も提供し、式中、 R^1 は、 $C_1 \sim 3$ アルキルであり； L は、 $-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-$ であり； X^1 は、 $-C(O)-N(R)-$ 、 $-N(R)-C(O)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_m-$ 、 $-O(C_6H_4)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$ 、 $-C_1 \sim 5$ アルキル、N、O若しくはSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する7～12員スピロ二環式ヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルは、 $-CH_3$ 又はN、O若しくはSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員ヘテロシクロアルキルで任意選択的に置換

50

されており、ヘテロシクロアルキルは、 $-\text{CH}_3$ で任意選択的に置換されており； X^2 は、結合、 $-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-$ 、 $-\text{N}(\text{R})-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}_{1\sim5}$ アルキル、4～6員シクロアルキル又はN、O若しくはSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員ヘテロシクロアルキルであり； X^3 は、結合、 $-\text{C}_{1\sim4}$ アルキル、4～6員シクロアルキル、 $-\text{N}(\text{R})-$ 、 $-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_p-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_p-$ 又はN、O若しくはSから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員ヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルは、 $-\text{CH}_3$ で任意選択的に置換されており； X^4 は、結合、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R})-$ 、 $-\text{N}(\text{R})-$ 、 $-\text{C}_{1\sim4}$ アルキル、 $-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_m-$ 又はN、O若しくはSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員飽和、部分不飽和若しくは完全不飽和複素環であり； X^5 は、結合、 $-\text{C}_{1\sim4}$ アルキル、 $-\text{N}(\text{R})-$ 又は $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R})-$ であり；各Rは、独立して、 $-\text{H}$ 又は $-\text{C}_{1\sim3}$ アルキルであり；m、n及びpのそれぞれは、独立して、1～3の整数であり；Yは、本明細書に記載の通りであり、各 R^2 は、独立して、ハロ又は $-\text{C}_{1\sim4}$ アルキルであり；各Zは、 $-\text{C}(\text{R}^A)_2-$ 又は $-\text{C}(\text{O})-$ であり；各 R^A は、独立して、 $-\text{H}$ 又は $-\text{C}_{1\sim4}$ アルキルであり；qは、0、1又は2である。

10

【0232】

【00238】 式A～X又はI～IVのいずれかの特定の実施形態では、Yは、

【化119】

20



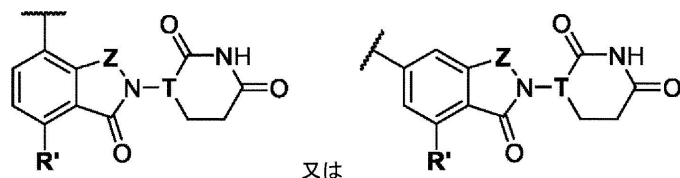
であり、各Tは、独立して、CH又はNであり；及び各Zは、独立して、 $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{C}(\text{O})-$ であり；並びに各 R' は、水素、メチル又は NH_2 である。

【0233】

【00239】 式A～X又はI～IVのいずれかの特定の実施形態では、Yは、一部の実施形態では、Yは、

30

【化120】



であり、各Tは、独立して、CH又はNであり；及び各Zは、独立して、 $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{C}(\text{O})-$ であり；並びに各 R' は、水素、メチル又は NH_2 である。

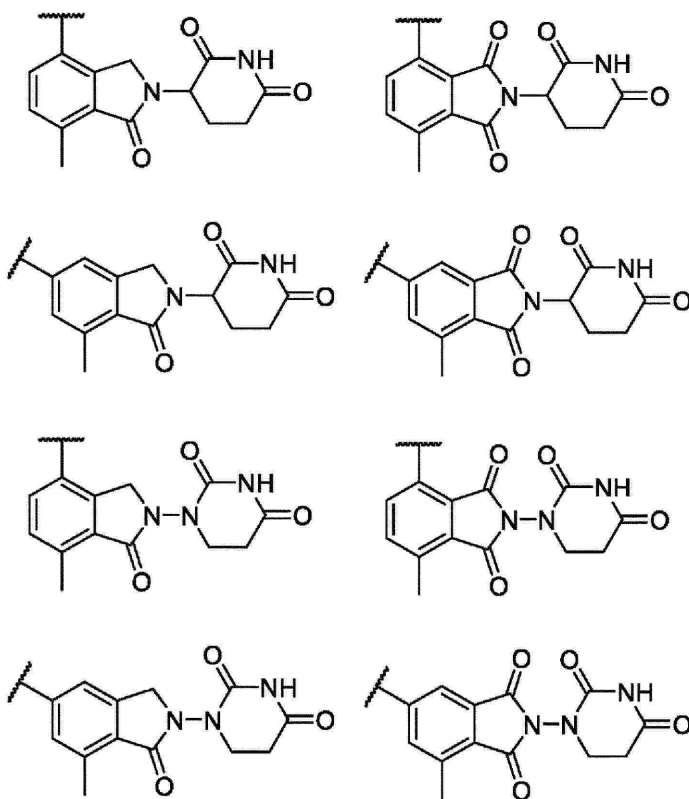
40

【0234】

【00240】 式A～X又はI～IVのいずれかの特定の実施形態では、Yは、一部の実施形態では、Yは、

50

【化 1 2 1】



10

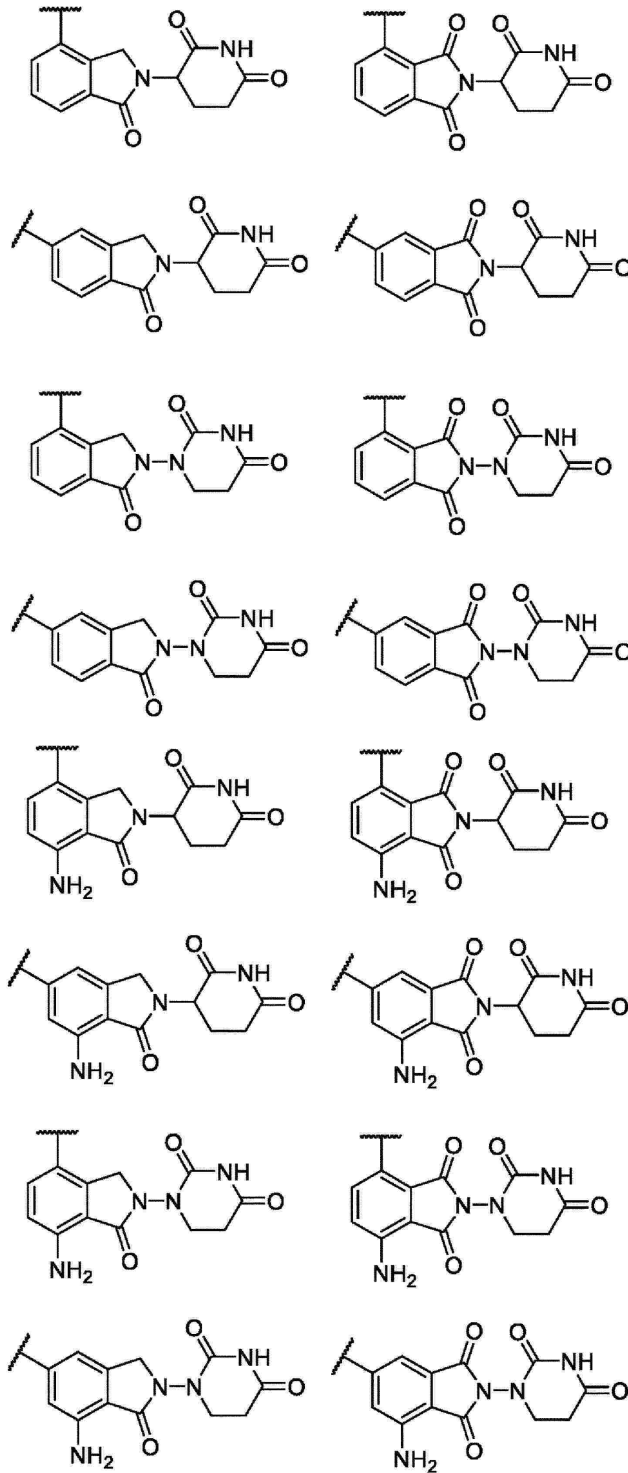
20

30

40

50

【化 1 2 2】



10

20

30

40

のいずれかである。

【0 2 3 5】

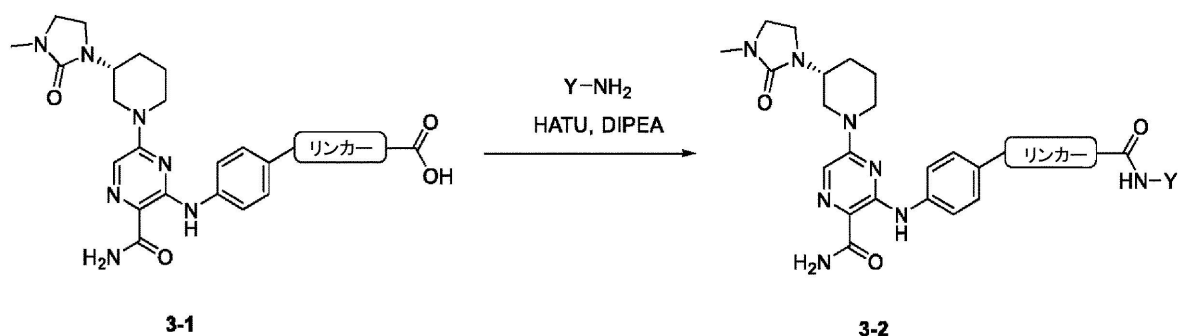
一般合成スキーム

【00241】 化合物は、当業者によって適切であると見なされる任意の技術によって調製又は合成することができる。特定の実施形態では、化合物は、2019年10月14日に出願された国際出願PCT/US2019/56112号（参照によりその全体が本明細書に組み込まれている）によって調製される。例示的な合成スキームを以下に記載する。

【0 2 3 6】

50

[00242] 一般手順1：アミドカップリング
【化123】



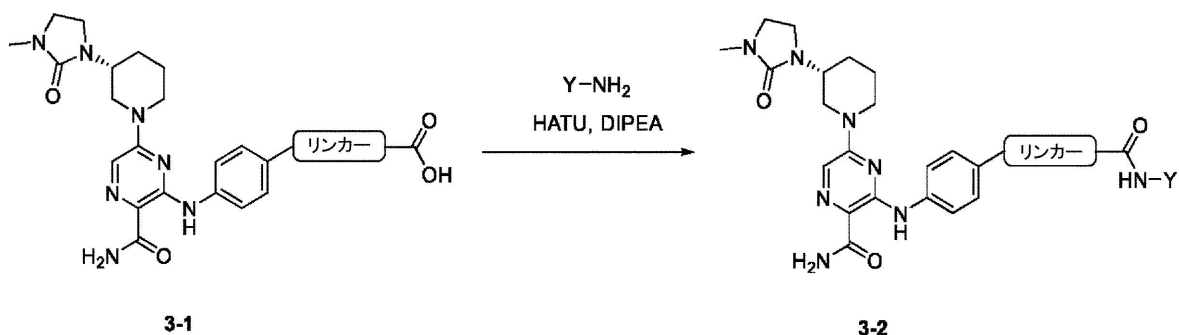
10

[00243] 中間体(1-6)を脱エステル化することによって生じさせることができる中間体(3-1)をカップリング条件下においてアミン、 $Y-NH_2$ で処理し、本開示の化合物(3-2)を生じさせ、Lの末端連結基は、アミドである。

【0237】

[00244] 一般手順2：還元的アミノ化。

【化124】



20

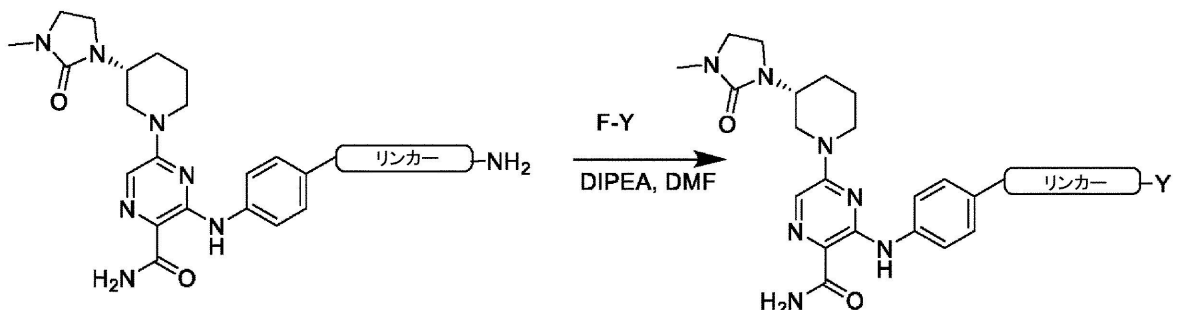
[00245] 中間体(1-6)を脱エステル化することによって生じさせることができる中間体(3-1)をカップリング条件下においてアミン、 $Y-NH_2$ で処理し、本発明の化合物(3-2)を生じさせ、Lの末端連結基は、アミドである。

30

【0238】

[00246] 一般手順3：フッ化アリール置換。

【化125】



40

[00247] 中間体(1-6)を脱エステル化することによって生じ得る中間体(3-1)をカップリング条件下で任意のフッ化アリール、 $Y-F$ で処置し、本発明の化合物(3-2)を生じさせ、Lの末端連結基は、 NH_2 である。

【0239】

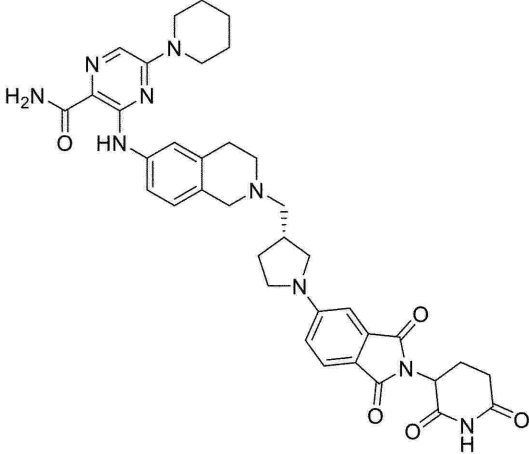
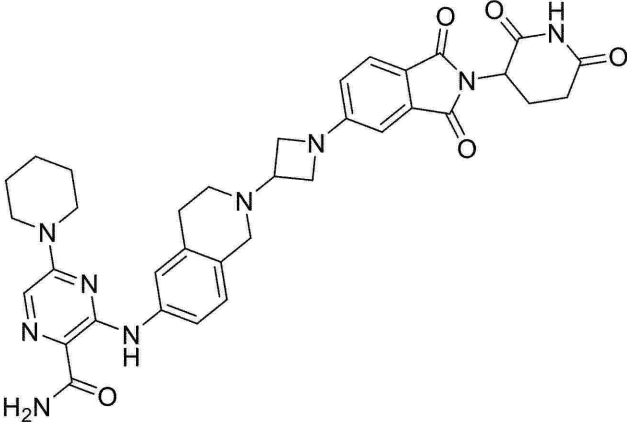
[00248] 上述の合成スキームを使用して、表1における化合物を合成することができる。

50

【 0 2 4 0 】

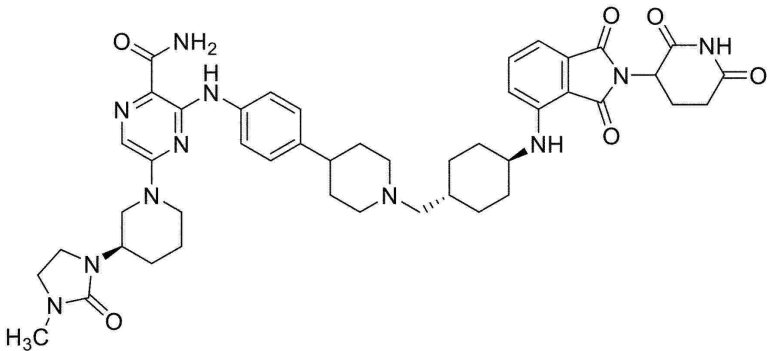
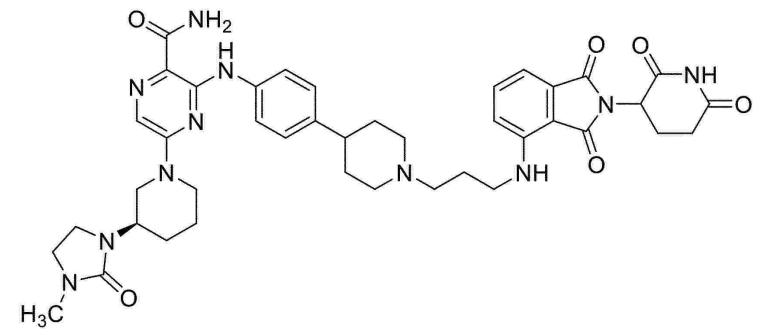
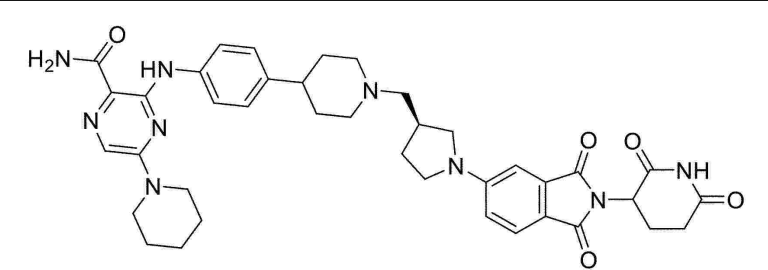
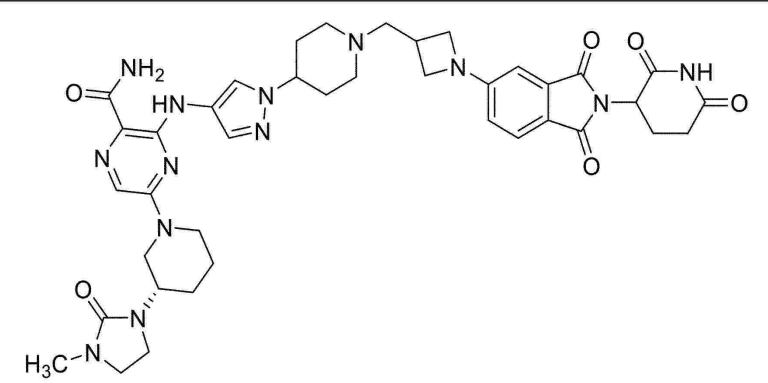
【 表 1 】

表 1: 本明細書に記載の方法において使用するための実施例の化合物及び/又は薬学的に許容されるその塩。

化合物番号	構造
1	
2	

【 0 2 4 1 】

【表 2】

化合物番号	構造
3	
4	
5	
6	

【 0 2 4 2 】

10

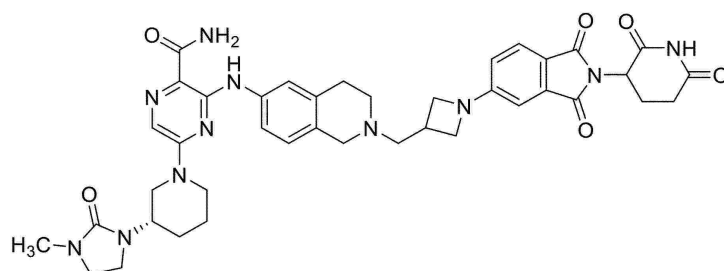
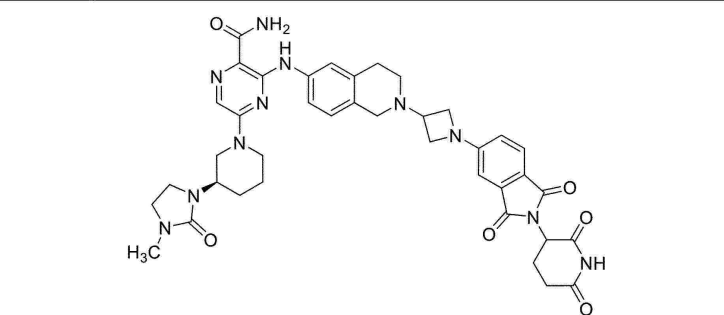
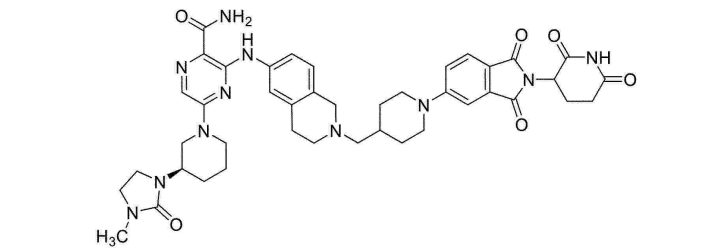
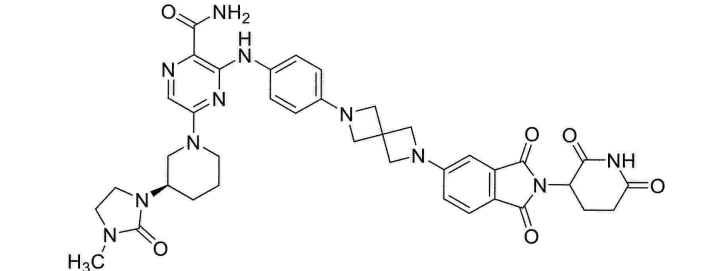
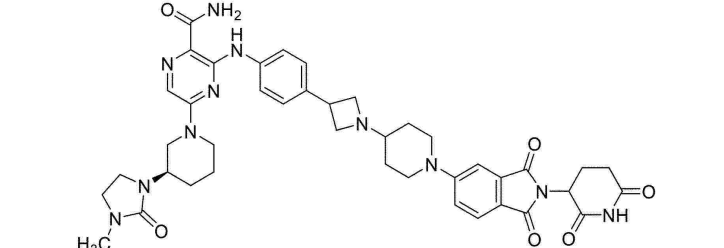
20

30

40

50

【表 3】

化合物番号	構造
7	
8	
9	
10	
11	

【 0 2 4 3 】

10

20

30

40

50

【表 4】

化合物番号	構造
12	
13	
14	
15	
16	

10

20

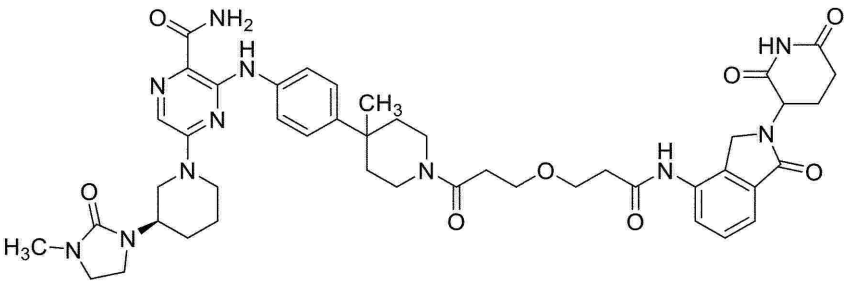
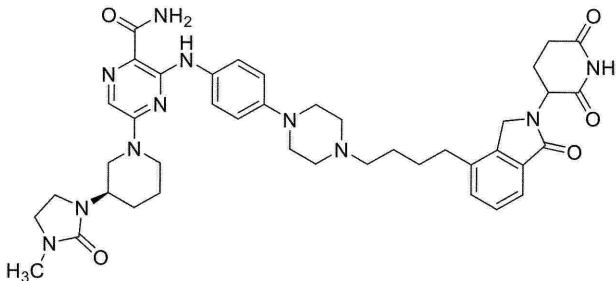
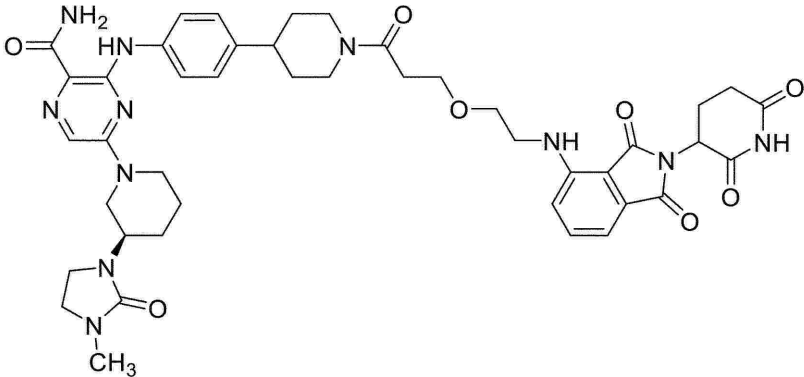
30

40

【 0 2 4 4 】

50

【表 5】

化合物番号	構造
17	
18	
19	

10

20

30

【0245】

製剤及び投与

【00250】 医薬組成物

【00251】 本明細書に記載される化合物は、薬学的に許容される担体、希釈剤、アジュバント又はビヒクルをさらに含む医薬組成物に製剤化することができる。一実施形態では、本開示は、上記の化合物及び薬学的に許容される担体、希釈剤、アジュバント又はビヒクルを含む医薬組成物を提供する。一実施形態では、本開示は、有効量の本開示の化合物又は薬学的に許容されるその塩及び薬学的に許容される担体、希釈剤、アジュバント又はビヒクルを含む医薬組成物である。薬学的に許容される担体は、例えば、意図する投与形態に対して適切に選択され、通常の薬務と一致している医薬希釈剤、賦形剤又は担体を含む。

40

【0246】

【00252】 別の実施形態によれば、本記載は、本明細書における化合物又は薬学的に許容されるその塩及び薬学的に許容される担体、アジュバント又はビヒクルを含む組成物を提供する。本記載の医薬組成物は、治療的有效量の式 A～X 又は I～IV の化合物を含み、「治療的有效量」は、(a) 生体試料又は患者において BTK を測定可能な程度に分解する（又は BTK の量を低減させる）のに有効であるか；又は (b) BTK によって媒介される疾患又は障害を処置及び／又は寛解させることにおいて有効である量である。

【0247】

50

【00253】用語「患者」は、本明細書で使用する場合、動物、代わりに哺乳動物及び代わりにヒトを意味する。

【0248】

【00254】本開示の特定の化合物は、処置のための遊離形態において又は適切な場合にはその薬学的に許容される誘導体（例えば、塩）として存在し得ることも認識される。本開示によると、薬学的に許容される誘導体には、限定されないが、薬学的に許容されるプロドラッグ、塩、エステル、このようなエステルの塩又は必要としている患者への投与により、直接的又は間接的に本明細書に他に記載されるような化合物を提供することができる任意の他の付加物／抽出物若しくは誘導体又はその代謝物若しくは残渣が含まれる。

【0249】

【00255】本明細書で使用する場合、用語「薬学的に許容される塩」は、分別のある医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激作用、アレルギー応答などを伴わずにヒト及び下等動物の組織と接触する使用に適したそれらの塩を指す。

【0250】

【00256】薬学的に許容される塩は、当技術分野で周知である。例えば、S. M. Bergeらは、薬学的に許容される塩について、参照により本明細書に組み込まれるJ. Pharmaceutical Sciences 1977, 66, 1-19で詳細に記載している。本記載の化合物の薬学的に許容される塩は、適切な無機酸及び有機酸及び塩基に由来するものを含む。薬学的に許容される無毒性酸付加塩の例には、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸と；又は有機酸、例えば酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸若しくはマロン酸と；又は当技術分野で使用される他の方法、例えばイオン交換を使用することによって形成されるアミノ基の塩が含まれる。他の薬学的に許容される塩は、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、硫酸水素塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-ートルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などを含む。適当な塩基に由来する塩は、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩及び $N^+(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_4$ 塩を含む。本記載は、本明細書に開示する化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化も想定する。水溶性又は油溶性又は分散性生成物は、このような四級化によって得ることができる。代表的なアルカリ又はアルカリ土類金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどを含む。さらなる薬学的に許容される塩は、適切であるとき、無毒性アンモニウム、第四級アンモニウム並びに対イオン、例えばハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩及びアリールスルホン酸塩を使用して形成されるアミンカチオンを含む。

【0251】

【00257】薬学的に許容される担体は、化合物の生物活性を過度に阻害しない不活性な成分を含有し得る。薬学的に許容される担体は、生体適合性、例えば無毒性、非炎症性、非免疫原性又は対象への投与によって他の望まれていない反応若しくは副作用を欠いているべきである。標準的な医薬製剤技術を用いることができる。

【0252】

【00258】薬学的に許容される担体、アジュバント又はビヒクルは、本明細書で使用する場合、望ましい特定の剤形に適しているような、ありとあらゆる溶媒、希釈剤又は他の液体ビヒクル、分散若しくは懸濁助剤、表面活性剤、等張剤、増粘剤又は乳化剤、保存

10

20

30

40

50

剤、固体結合剤、滑沢剤などを含む。Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)は、薬学的に許容される組成物を製剤化することにおいて使用される様々な担体及びその調製のための公知の技術を開示している。任意の通常の担体媒体が、例えば、望ましくない生物学的効果を生じさせるか、又は他に有害な様式で薬学的に許容される組成物の任意の他の構成要素と相互作用することにより、本明細書に記載される化合物と不適合性である場合を除いて、このような通常の担体媒体の使用は、本記載の範囲内であることが意図される。本明細書で使用する場合、語句「副作用」は、治療（例えば、予防剤又は治療剤）の望ましくなく有害な効果を包含する。副作用は常に望ましくないが、望まれない効果は必ずしも不都合ではない。治療（例えば、予防剤又は治療剤）からの有害効果は、有害、不快又は危険であり得る。副作用には、限定されないが、発熱、悪寒、嗜眠、胃腸毒性（胃及び腸の潰瘍及びびらんを含む）、悪心、嘔吐、神経毒性、腎毒性、腎臓毒性（乳頭壊死及び慢性間質性腎炎などの状態を含む）、肝毒性（上昇した血清肝酵素レベルを含む）、骨髓毒性（白血球減少、骨髓抑制、血小板減少及び貧血を含む）、口内乾燥、金気、妊娠期間の延長、脱力、傾眠、疼痛（筋肉痛、骨痛及び頭痛を含む）、脱毛、無力症、浮動性めまい、錐体外路症状、アカシジア、心血管障害並びに性的機能障害が含まれる。

10

【0253】

【00259】 薬学的に許容される担体としての役割を果たすことができる材料のいくつかの例には、限定されないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（例えば、ヒト血清アルブミン）、緩衝物質（例えば、ツイーン80、ホスフェート、グリシン、ソルビン酸又はソルビン酸カリウム）、飽和植物性脂肪酸、水、塩又は電解質の部分的グリセリド混合物（例えば、プロタミン硫酸塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム又は亜鉛塩）、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、羊毛脂、糖、例えばラクトース、グルコース及びスクロース；デンプン、例えばトウモロコシデンプン及びバレイショデンプン；セルロース及びその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロース；トラガカント粉末；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えばカカオバター及び坐剤ワックス；油、例えばピーナッツ油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油及びダイズ油；グリコール、例えばプロピレングリコール又はポリエチレングリコール；エステル、例えばオレイン酸エチル及びラウリン酸エチル；寒天；緩衝剤、例えば水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム；アルギン酸；発熱物質を含まない水；等張食塩水；リンゲル液；エチルアルコール及びリン酸緩衝溶液並びに他の無毒性の適合性の滑沢剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム並びに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤及び香料が含まれる。保存剤及び抗酸化剤も配合者の判断によって組成物中に存在し得る。

20

30

【0254】

【00260】 本明細書で使用する場合、用語「測定可能な程度に分解する」は、（a）本記載の化合物及びBTKを含む試料及び前記化合物の非存在下でのBTKを含む同等の試料間のBTK活性；又は（b）時間の経過にわたる試料中のBTKの濃度における測定可能な低減を意味する。

40

【0255】

投与

【00261】 本開示の組成物は、経口投与される。本記載の薬学的に許容される組成物は、限定されないが、カプセル剤、錠剤、水性懸濁剤又は溶液剤を含む、任意の経口許容される剤形で経口投与され得る。経口使用のための錠剤の場合、一般に使用される担体は、ラクトース及びトウモロコシデンプンを含む。滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウムも典型的には加える。カプセル剤形態での経口投与に有用な希釈剤は、ラクトース及び乾燥トウモロコシデンプンを含む。水性懸濁液が経口使用のために必要とされるとき、活

50

性成分を乳化剤及び懸濁化剤と合わせる。必要に応じて、特定の甘味剤、香味剤又は着色剤も加え得る。

【0256】

【00262】 経口投与のための液体剤形には、限定されないが、薬学的に許容される乳剤、マイクロ乳剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤及びエリキシル剤が含まれる。本明細書における活性化合物に加えて、液体剤形は、当技術分野で一般に使用される不活性な希釈剤、例えば水又は他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル並びにこれらの混合物を含有し得る。不活性な希釈剤に加えて、経口組成物は、アジュバント、例えば湿潤剤、乳化剤及び懸濁化剤、甘味剤、香味剤及び香料も含み得る。

10

【0257】

【00263】 経口投与のための固体剤形は、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤及び顆粒剤を含む。このような固体剤形において、本明細書における活性化合物を、少なくとも1種の不活性な薬学的に許容される賦形剤又は担体、例えばクエン酸ナトリウム又は第二リン酸カルシウム、及び／又はa) 充填剤若しくは増量剤、例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール及びケイ酸；b) 結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース及びアカシア；c) 保湿剤、例えばグリセロール；d) 崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ若しくはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のシリケート及び炭酸ナトリウム；e) 溶解遅延剤、例えばパラフィン；f) 吸収促進剤、例えば第四級アンモニウム化合物；g) 湿潤剤、例えばセチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロール；h) 吸収剤、例えばカオリン及びベントナイトクレイ；並びにi) 滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム及びこれらの混合物と混合する。カプセル剤、錠剤及び丸剤の場合、剤形は、緩衝剤も含み得る。

20

【0258】

【00264】 同様のタイプの固体組成物は、ラクトース又は乳糖などの賦形剤及び高分子量ポリエチレングリコールなどを使用して軟及び硬ゼラチンカプセル剤中で充填剤としても用いられ得る。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤及び顆粒剤の固体剤形は、コーティング及びシェル、例えば腸溶性コーティング及び医薬製剤の技術分野で周知の他のコーティングと共に調製することができる。固体剤形は、乳白剤を任意選択的に含有し得る。これらの固体剤形は、それらが、任意選択的に、遅延された様式において、例えば腸管の特定の部分で活性成分のみを放出するような組成のものでもあり得る。使用することができる包埋組成物の例には、ポリマー物質及びワックスが含まれる。同様のタイプの固体組成物は、ラクトース又は乳糖などの賦形剤及び高分子量ポリエチレングリコールなどを使用して、軟及び硬ゼラチンカプセル剤中の充填剤としても用いられ得る。

30

40

【0259】

【00265】 本明細書の活性化合物は、上で述べたような1種以上の賦形剤を有するマイクロカプセル化形態でもあり得る。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤及び顆粒剤の固体剤形は、コーティング及びシェル、例えば腸溶性コーティング、放出制御コーティング及び医薬製剤の技術分野で周知の他のコーティングと共に調製することができる。このような固体剤形において、活性化合物は、少なくとも1種の不活性な希釈剤、例えばスクロース、ラクトース又はデンプンと混合し得る。このような剤形は、通常の実践であるように、不活性な希釈剤以外のさらなる物質、例えば錠剤化滑沢剤及び他の錠剤化助剤、例えばステアリン酸マグネシウム及び微結晶性セルロースも含み得る。カプセル剤、錠剤及び丸剤の場合、剤形は、緩衝剤も含み得る。これらは、乳白剤を任意選択的に含有し得、及び

50

それらが、任意選択的に、遅延された様式において、例えば腸管の特定の部分で活性成分のみを放出するような組成のものでもあり得る。使用することができる包埋組成物の例は、ポリマー物質及びワックスを含む。

【0260】

【00266】 本記載の化合物は、投与の容易さ及び投与量の均一性のために投与量単位形態で製剤化される。本明細書で使用する場合、語句「投与量単位形態」は、処置される患者に適切である薬剤の物理的個別単位を指す。しかし、本開示の化合物及び組成物の毎日の総使用量は、正しい医学的判断の範囲内で主治医が決定することが理解される。任意の特定の患者又は生物のための特定の有効用量レベルは、処置される障害及び障害の重症度；用いられる特定の化合物の活性；用いられる特定の組成物；患者の年齢、体重、身体全体10の健康、性別及び食事；用いられる特定の化合物の投与の時間、投与経路及び排せつ率；処置の持続時間；用いられる特定の化合物と組み合わせて若しくは同時進行的に使用される薬物並びに医学の技術分野で周知の同様の要因を含む種々の要因によって決まる。

【0261】

【00267】 単一の剤形で組成物を生じさせる担体材料と合わせ得る本開示の化合物の量は、処置される宿主、投与の特定のモード及び他の要因によって変化する。組成物は、0.01～100mg/kg体重/日の化合物又は阻害剤の投与量がこれらの組成物を受ける患者に投与することができるように製剤化すべきである。

【0262】

【00268】 処置若しくは予防される特定の状態又は疾患により、その状態を処置又は予防するのに通常投与されるさらなる治療剤も本開示の組成物中に存在し得る。本明細書で使用する場合、特定の疾患又は状態を処置又は予防するのに通常投与されるさらなる治療剤は、「処置される疾患又は状態のために適切である」ものとして知られている。

【0263】

【00269】 例えば、化学療法剤又は他の抗増殖剤は、増殖性疾患及び癌を処置する本開示の化合物と合わせ得る。公知の化学療法剤の例には、限定されないが、PI3K阻害剤（例えば、イデラリシブ及びコパンリシブ）、BCL-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）、BTK阻害剤（例えば、イブルチニブ及びアカラブルチニブ）、エトポシド、CD20抗体（例えば、リツキシマブ、オクレリズマブ、オビヌツズマブ、オフアツムマブ、イブリツモマブチウキセタン、トシツモマブ及びユブリツキシマブ）、アレツズマブ、30ペンダムスチン、クラドリビン、ドキシソルピシン、クロランブシル、プレドニゾン、ミドスタウリン、レナリドミド、ボマリドマイド、チェックポイント阻害剤（例えば、イピリマブ、ニボルマブ、ペンボリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ）、改変細胞療法（例えば、CAR-T治療-Kymriah（登録商標）、Yescarta（登録商標））、Gleevec（商標）、アドリアマイシン、デキサメタゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、フルオロウラシル、トポテカン、タキソール、インターフェロン及び白金誘導体が含まれる。

【0264】

【00270】 場合により、放射線療法は、処置の過程に投与され、本開示の化合物（又は薬学的に許容されるその塩）は、それを必要とする患者に投与される。

【0265】

【00271】 それと共に本開示の化合物又は阻害剤も合わせ得る薬剤の他の例には、限定されないが、アルツハイマー病のための処置、例えばAricept（登録商標）及びExelon（登録商標）；パーキンソン病のための処置、例えばL-DOPA/カルビドパ、エンタカポン、ロピンロール、プラミペキソール、プロモクリプチン、ペルゴリド、トリヘキシフェニジル及びアマンタジン；多発性硬化症（MS）を処置するための薬剤、例えばベータインターフェロン（例えば、Avonex（登録商標）及びRebif（登録商標））、Copaxone（登録商標）及びミトキサントロン；喘息のための処置、例えばアルブテロール及びSingulair（登録商標）；統合失調症を処置するための薬剤、例えばジプレキサ、リスパダール、セロクエル及びハロペリドール；抗炎症剤、例えばコルチコステロイド50

、TNF遮断剤、IL-1RA、アザチオプリン、シクロホスファミド及びスルファサラジン；免疫調節剤及び免疫抑制剤、例えばシクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホファミド、アザチオプリン及びスルファサラジン；神経栄養因子、例えばアセチルコリンエステラーゼ阻害剤、MAO阻害剤、インターフェロン、抗痙攣薬、イオンチャネル遮断薬、リルゾール及び抗パーキンソン病剤；心血管疾患を処置するための薬剤、例えばベータ遮断薬、ACE阻害剤、利尿剤、ニトレート、カルシウムチャネル遮断薬及びスタチン；肝疾患を処置するための薬剤、例えばコルチコステロイド、コレステラミン、インターフェロン及び抗ウイルス剤；血液障害を処置するための薬剤、例えばコルチコステロイド、抗白血病剤及び成長因子；並びに免疫不全障害を処置するための薬剤、例えばガンマグロブリンが含まれる。

10

【0266】

【00272】 本開示の組成物中に存在するさらなる治療剤の量は、唯一の活性剤としてその治療剤を含む組成物中で通常投与される量以下である。現在開示されている組成物のさらなる治療剤の量は、唯一の治療活性剤としてその薬剤を含む組成物中で通常存在する量の約50%～100%の範囲である。

【実施例】

【0267】

実施例

【00273】 さらなる実施形態を以下の実施例にさらに詳細に開示するが、これらは、特許請求の範囲を限定することを決して意図しない。

20

【0268】

実施例1

【00274】 一般手順1：アミドカップリング

【00275】 アミン（0.03mmol）、酸（0.03mmol）、HATU（0.04mmol）、DIPEA（0.15mmol）及びDMFの混合物を室温で30分間攪拌した。混合物をHPLC（0.1%TFAを有するH₂O／MeCN）によって精製し、アミド生成物を得た。化合物21は手順1によって調製した。

【0269】

【00276】 一般手順2：還元的アミノ化

30

【00277】 アミンTFA塩（0.07mmol）、アルデヒド（0.1mmol）、トリエチルアミン（0.28mmol）及びDCEの混合物を室温で10分間攪拌した。NaBH（OAc）₃（0.14mmol）を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を、celiteを通して濾過し、CH₂Cl₂で洗浄し、濃縮し、HPLC（0.1%TFAを有するH₂O／MeCN）によって精製し、アミン生成物を得た。化合物6、7及び199は、手順2によって調製した。

【0270】

【00278】 一般手順3：フッ化アリール置換

【00279】 アミン（0.22mmol）、フッ化アリール（0.22mmol）、DIPEA（0.88mmol）及びDMF（1mL）の混合物を90℃で16時間攪拌した。混合物をHPLC（0.1%TFAを有するH₂O／MeCN）によって精製し、所望の生成物を得た。化合物20は手順3によって調製した。

40

【0271】

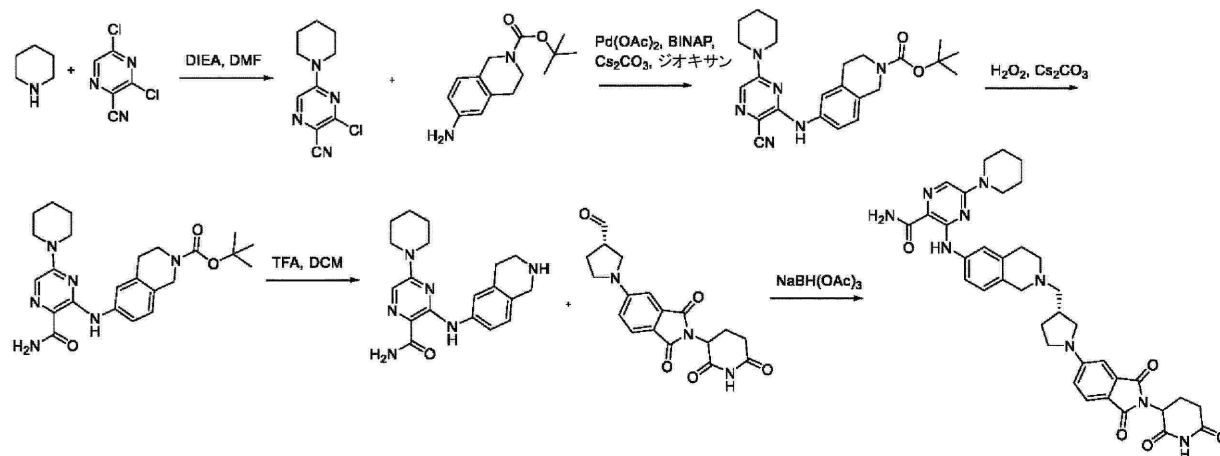
【00280】 化合物3～19は、2019年10月14日に出願されたPCT／US2019／56112号（参照により本明細書にその全体が組み込まれている）によって調製する。

【0272】

【00281】 実施例1 - 化合物1。

50

【化 1 2 6】



10

【00282】 3, 5-ジクロロピラジン-2-カルボニトリル (850 mg、4.89 mmol)、ピペリジン (0.48 mL、4.89 mmol)、エチルビス(プロパン-2-イル)アミン (1.70 mL、9.77 mmol) 及び DMF (20 mL) の混合物を室温で2時間攪拌した。EtOAc 及び H₂O を加えた。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、MPLC (ヘキサン中の0~100% EtOAc) によって精製し、3-クロロ-5-(ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボニトリル (1079.6 mg、99.2%) を得た。LCMS: C₁₀H₁₁ClN₄ の必要値: 222、実測値: m/z = 223 [M+H]⁺。

20

【0273】

【00283】 tert-ブチル 6-アミノ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシレート (1398 mg、5.63 mmol)、3-クロロ-5-(ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボニトリル (1254 mg、5.63 mmol)、酢酸パラジウム (253 mg、1.13 mmol)、[2'-(ジフェニルホスファニル)-[1, 1'-ビナフタレン]-2-イル]ジフェニルホスファン (701 mg、1.13 mmol) 及び炭酸セシウム (5504 mg、16.89 mmol) の混合物を脱気し、N₂ で5回充填した。混合物を100℃で90分間攪拌した。混合物を celite で濾過し、MeOH/EtOAc で洗浄し、濃縮し、MPLC (CH₂Cl₂ 中の0~100% EtOAc) によって精製し、tert-ブチル 6-((3-シアノ-6-(ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-イル)アミノ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート (1.830 g、74.8%) を得た。LCMS: C₂₄H₃₀N₆O₂ 必要値: 434、実測値: m/z = 435 [M+H]⁺。

30

【0274】

【00284】 H₂O₂ 30% 水溶液 (7.11 mL) を炭酸セシウム (1372 mg、4.21 mmol)、DMSO (2.5 mL)、MeOH (50 mL) 及び tert-ブチル 6-((3-シアノ-6-(ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-イル)アミノ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート (1830 mg、4.21 mmol) の混合物に加えた。混合物を室温で30分間攪拌した。混合物を濃縮した。EtOAc を加え、有機相を H₂O 及びブラインで洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、MPLC (CH₂Cl₂ 中の0~10% MeOH) によって精製し、tert-ブチル 6-((3-カルバモイル-6-(ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-イル)アミノ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート (1.6470 g、86.4%) を得た。LCMS: C₂₄H₃₂N₆O₃ 必要値: 452、実測値: m/z = 453 [M+H]⁺。

40

【0275】

【00285】 tert-ブチル 6-((3-カルバモイル-6-(ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-イル)アミノ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カル

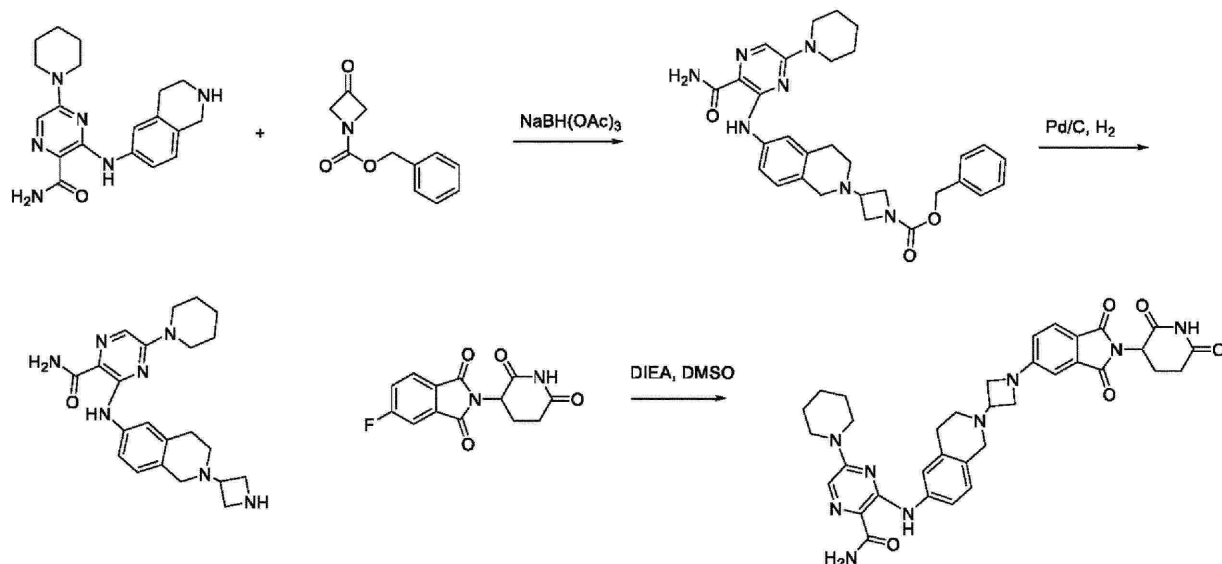
50

ボキシレート（1647mg、3.64mmol）、CH₂Cl₂（30mL）及びTFA（6mL）の混合物を室温で2時間攪拌した。揮発性物質を除去した。混合物を、NaHCO₃カートリッジを通して濾過し、濃縮し、逆相MPLC（H₂O中の5～90%MeCN）によって精製し、5-（ピペリジン-1-イル）-3-（（1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル）アミノ）ピラジン-2-カルボキサミド（1.2800g、99.8%）を得た。LCMS：C₁₉H₂₄N₆O必要値：352、実測値：m/z = 353 [M+H]⁺。

【0276】

実施例2 - 化合物2。

【化127】



【00286】 トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（372mg、1.75mmol）を、AcOH（1滴）、ベンジル3-オキサゼチジン-1-カルボキシレート（120mg、0.58mmol）、5-（ピペリジン-1-イル）-3-（（1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル）アミノ）ピラジン-2-カルボキサミド（206mg、0.58mmol）及びDCE（5mL）の混合物に加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、NaHCO₃水溶液を加え、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、次のステップにそれ以上精製することなく持ち越した。LCMS：C₃₀H₃₅N₇O₃の必要値：541、実測値：m/z = 542 [M+H]⁺。

【0277】

【00287】 ベンジル3-（6-（[3-カルバモイル-6-（ピペリジン-1-イル）ピラジン-2-イル]アミノ）-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル）アゼチジン-1-カルボキシレート（315mg、0.58mmol）、Pd/C（62mg、0.58mmol）及びEtOH（10mL）の混合物を排除し、H₂で5回埋戻した。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濾過し、MeOH/EtOAcで洗浄し、濃縮し、次のステップに持ち越した。LCMS：C₂₂H₂₉N₇Oの必要値：407、実測値：m/z = 408 [M+H]⁺。

【0278】

【00288】 rac-2-[(3R)-2,6-ジオキサピペリジン-3-イル]-5-フルオロイソインドール-1,3-ジオン（24.40mg、0.09mmol）、3-（[2-（アゼチジン-3-イル）-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル]アミノ）-5-（ピペリジン-1-イル）ピラジン-2-カルボキサミド（30mg、0.07mmol）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.04mL、0.22mmol）及びDMSO（1mL）の混合物を90℃で4時間攪拌した。混合物をHPLC（0.1%TFAを有するH₂O中の5～95%MeCN）によって精製し、rac-

3- { [2- (1- { 2- [(3 R) - 2 , 6-ジオキソピペリジン-3-イル] - 1 ,
3-ジオキソイソインドール-5-イル} アゼチジン-3-イル) - 3 , 4-ジヒドロ-
1H-イソキノリン-6-イル] アミノ} - 5- (ピペリジン-1-イル) ピラジン-2-
カルボキサミド (0 . 0 0 9 6 g 、 1 9 . 6 %) を得た。 ^1H NMR (5 0 0 \text{MHz} ,
アセトニトリル- d_3) δ 1 1 . 2 2 (s , 1 H) , 8 . 8 9 (s , 1 H) , 7 . 7
2 - 7 . 6 5 (m , 2 H) , 7 . 5 9 (s , 1 H) , 7 . 4 9 (d , J = 8 . 6 \text{Hz} , 1
H) , 7 . 4 1 (s , 1 H) , 7 . 1 3 (d , J = 8 . 5 \text{Hz} , 1 H) , 6 . 8 9 (d ,
J = 2 . 1 \text{Hz} , 1 H) , 6 . 7 8 - 6 . 7 0 (m , 1 H) , 5 . 8 1 (s , 1 H) , 4
. 9 7 (d d , J = 1 2 . 3 , 5 . 5 \text{Hz} , 1 H) , 4 . 5 1 - 4 . 3 5 (m , 3 H) ,
4 . 2 0 (s , 2 H) , 3 . 7 3 (t , J = 5 . 4 \text{Hz} , 4 H) , 3 . 1 5 (s , 2 H)
 , 2 . 7 4 (t d , J = 2 0 . 0 , 1 9 . 1 , 1 1 . 0 \text{Hz} , 3 H) , 1 . 7 1 (d , J
 = 3 5 . 4 \text{Hz} , 8 H) . LCMS : $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{N}_9\text{O}_5$ の必要値 : 6 6 3 、実測値 :
 $m/z = 6 6 4$ [M + H] $^+$ 。
【 0 2 7 9 】

10

20

30

40

50

【表 6】

化合物番号	¹ H NMR	質量分析 (LCMS)
1	¹ H NMR (500 MHz, アセトニトリル-d ₃) δ 11.40 (s, 1H), 11.24 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.70 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.87 – 6.74 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.96 (dd, J = 12.3, 5.4 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.85 – 3.66 (m, 6H), 3.59 (td, J = 9.3, 8.4, 3.1 Hz, 1H), 3.48 (q, J = 9.1, 8.6 Hz, 1H), 3.33 (d, J = 33.0 Hz, 5H), 3.09 (s, 0H), 2.99 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 2.75 (tdd, J = 17.7, 10.4, 6.4 Hz, 3H), 1.71 (dt, J = 31.2, 5.5 Hz, 7H).	LCMS:C ₃₇ H ₄₁ N ₉ O ₅ の 必要 値:691、 実測 値:m/z=69 2[M+H] ⁺ .
2	¹ H NMR (500 MHz, アセトニトリル-d ₃) δ 11.22 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.72 – 7.65 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.78 – 6.70 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.97 (dd, J = 12.3, 5.5 Hz, 1H), 4.51 – 4.35 (m, 3H), 4.20 (s, 2H), 3.73 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 3.15 (s, 2H), 2.74 (td, J = 20.0, 19.1, 11.0 Hz, 3H), 1.71 (d, J = 35.4 Hz, 8H).	LCMS:C ₃₅ H ₃₇ N ₉ O ₅ の 必要 値:663、 実測 値:m/z=66 4[M+H] ⁺ .
3	¹ H NMR (500 MHz, アセトニトリル-d ₃) δ 11.12 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.68 – 7.50 (m, 4H), 7.43 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 21.8, 7.8 Hz, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.96 (dd, J = 12.4, 5.3 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 48.4, 13.3 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 14.8 Hz, 3H), 3.52 (s, 1H), 3.46 – 3.22 (m, 3H), 3.16 – 2.89 (m, 5H), 2.88 – 2.62 (m, 6H), 2.19 – 2.01 (m, 5H), 1.68 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 1.46 – 1.12 (m, 4H).	LCMS:C ₄₅ H ₅₅ N ₁₁ O ₆ の必要 値:845、 実測 値:m/z=84 6[M+H] ⁺ .

10

20

30

40

【 0 2 8 0 】

50

【表 7】

化合物番号	¹ H NMR	質量分析 (LCMS)
4	¹ H NMR (500 MHz, アセトニトリル- <i>d</i> ₃) δ 11.11 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.66 – 7.52 (m, 4H), 7.43 (s, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.97 (dd, <i>J</i> = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.42 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 4.31 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 3.66 (dd, <i>J</i> = 31.4, 11.6 Hz, 2H), 3.52 – 3.22 (m, 8H), 3.22 – 2.89 (m, 5H), 2.89 – 2.64 (m, 9H), 2.19 – 2.04 (m, 6H), 1.93 – 1.56 (m, 4H).	LCMS:C ₄₁ H ₄₉ N ₁₁ O ₆ の必要 値:791、 実測 値:m/z=79 2[M+H] ⁺ .
5	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.28 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 5.05 (dd, <i>J</i> = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 3.67 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 4H), 3.56 (dd, <i>J</i> = 10.3, 7.2 Hz, 1H), 3.54 – 3.46 (m, 1H), 3.40 (dt, <i>J</i> = 10.3, 7.5 Hz, 1H), 3.15 (dd, <i>J</i> = 10.4, 6.8 Hz, 1H), 3.04 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H), 2.97 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 2.88 (ddd, <i>J</i> = 17.4, 14.1, 5.5 Hz, 1H), 2.67 – 2.57 (m, 2H), 2.59 – 2.51 (m, 1H), 2.50 – 2.40 (m, 1H), 2.37 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.18 – 2.08 (m, 1H), 2.09 – 1.96 (m, 3H), 1.82 – 1.71 (m, 3H), 1.71 – 1.61 (m, 4H), 1.64 – 1.54 (m, 4H).	LCMS:C ₃₉ H ₄₅ N ₉ O ₅ の 必要 値:719、 実測 値:m/z=72 0[M+H] ⁺

10

20

30

40

【 0 2 8 1 】

50

【表 8】

化合物番号	¹ H NMR	質量分析 (LCMS)
6	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.08 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.67 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.06 (dd, <i>J</i> = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.34 (dd, <i>J</i> = 46.2, 13.0 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.79 – 3.54 (m, 3H), 3.14 – 2.81 (m, 4H), 2.76 – 2.56 (m, 5H), 2.24 – 1.69 (m, 10H), 1.57 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H).	LCMS:C ₃₉ H ₄₇ N ₁₃ O ₆ の必要 値:793、 実測 値:m/z=79 4[M+H] ⁺ .
7	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.24 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67 (q, <i>J</i> = 10.7, 8.1 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.07 (dd, <i>J</i> = 12.9, 5.5 Hz, 1H), 4.34 (dd, <i>J</i> = 43.8, 11.9 Hz, 2H), 4.17 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.75 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.64 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.08 (dd, <i>J</i> = 24.9, 13.1 Hz, 2H), 3.03 – 2.85 (m, 3H), 2.77 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 2.70 (s, 5H), 2.11 – 1.96 (m, 1H), 1.81 (q, <i>J</i> = 21.3, 17.4 Hz, 3H), 1.59 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 1H).	LCMS:C ₄₀ H ₄₅ N ₁₁ O ₆ の必要 値:775.9、 実測 値:m/z=77 6.7[M+H] ⁺
8	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.44 (s, 1H), 11.09 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 10.81 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.79 – 7.63 (m, 3H), 7.41 (s, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.84 – 6.73 (m, 1H), 5.08 (ddd, <i>J</i> = 15.5, 10.1, 5.4 Hz, 1H), 4.65 – 4.02 (m, 10H), 3.28 (dd, <i>J</i> = 9.9, 7.2 Hz, 3H), 3.10 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 5H), 3.04 – 2.74 (m, 4H), 2.71 (s, 4H), 2.60 (d, <i>J</i> = 19.6 Hz, 2H), 2.04 (dq, <i>J</i> = 11.9, 6.0, 4.8 Hz, 1H), 1.81 (td, <i>J</i> = 18.8, 16.1, 10.1 Hz, 3H), 1.59 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H).	LCMS:C ₃₉ H ₄₃ N ₁₁ O ₆ , 予測 値:761.8。 実測値 [M+H] ⁺ :76 2.7

10

20

30

40

【 0 2 8 2 】

【表 9】

化合物番号	¹ H NMR	質量分析 (LCMS)
9	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.44 (d, <i>J</i> = 9.7 Hz, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.80 – 7.62 (m, 3H), 7.51 – 7.25 (m, 4H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 5.08 (dd, <i>J</i> = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.58 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 1H), 4.43 – 4.22 (m, 3H), 4.13 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 3.10 – 2.85 (m, 8H), 2.70 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 4H), 2.15 – 1.68 (m, 7H), 1.59 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 1.31 (qd, <i>J</i> = 17.9, 16.1, 8.7 Hz, 2H).	LCMS:C ₄₂ H ₄₉ N ₁₁ O ₆ の必要 値:804、実 測 値:m/z=80 5[M+H] ⁺ 。
10	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.08 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 7.73 – 7.65 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.70 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.44 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 5.07 (dd, <i>J</i> = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.37 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 4.26 (s, 4H), 3.99 (s, 4H), 3.05 – 2.83 (m, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.67 – 2.55 (m, 2H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 1.91 – 1.69 (m, 3H), 1.56 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H).	LCMS:C ₃₈ H ₄₁ N ₁₁ O ₆ の必要 値:747、実 測 値:m/z=74 8[M+H] ⁺ 。
11	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.26 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 7.70 – 7.64 (m, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 2H), 7.30 – 7.23 (m, 3H), 5.08 (dd, <i>J</i> = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.40 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 4.30 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 3.88 (dt, <i>J</i> = 13.5, 4.5 Hz, 2H), 3.67 – 3.49 (m, 4H), 3.41 – 3.22 (m, 2H), 3.16 (ddd, <i>J</i> = 13.0, 9.8, 3.1 Hz, 2H), 3.10 – 2.83 (m, 5H), 2.72 (s, 3H), 2.65 – 2.53 (m, 2H), 2.42 – 2.33 (m, 1H), 2.08 – 1.96 (m, 1H), 1.86 – 1.71 (m, 6H), 1.60 – 1.50 (m, 1H), 1.33 – 1.22 (m, 3H).	LCMS:C ₄₁ H ₄₇ N ₁₁ O ₆ の必要値、 789、実測 値:m/z=79 0[M+H] ⁺ 。

10

20

30

40

【 0 2 8 3 】

【表 1 0】

化合物番号	¹ H NMR	質量分析 (LCMS)
12	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.06 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 2H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 6.94 – 6.86 (m, 2H), 6.89 – 6.79 (m, 2H), 5.05 (dd, <i>J</i> = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.35 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 4.27 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 3.68 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 2H), 3.60 (ddt, <i>J</i> = 10.9, 7.8, 4.3 Hz, 1H), 3.46 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 2H), 3.38 – 3.33 (m, 2H), 3.30 – 3.17 (m, 3H), 3.08 (t, <i>J</i> = 4.7 Hz, 4H), 3.05 – 2.82 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.65 – 2.53 (m, 5H), 2.48 – 2.44 (m, 1H), 2.35 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.01 (ddt, <i>J</i> = 12.5, 7.3, 4.4 Hz, 1H), 1.80 (s, 2H), 1.74 (td, <i>J</i> = 12.2, 4.1 Hz, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.56 (s, 1H), 0.76 (tt, <i>J</i> = 6.5, 3.3 Hz, 1H).	LCMS:C ₄₃ H ₅₀ N ₁₂ O ₆ の必要 値:830、実 測 値:m/z=83 1[M+H] ⁺ 。
13	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.19 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.91 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.83 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, <i>J</i> = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.38 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 4.30 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 3.69 – 3.47 (m, 2H), 3.33 (s, 4H), 3.18 (dd, <i>J</i> = 10.3, 6.8 Hz, 1H), 3.10 – 2.82 (m, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.51 (p, <i>J</i> = 1.8 Hz, 9H), 2.19 – 1.97 (m, 4H), 1.90 – 1.47 (m, 10H).	LCMS:C ₄₃ H ₅₁ N ₁₁ O ₆ の必要 値:817、実 測 値:m/z=81 8[M+H] ⁺ 。

10

20

30

40

【 0 2 8 4】

50

【表 1 1】

化合物番号	¹ H NMR	質量分析 (LCMS)
14	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.20 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.71 – 7.61 (m, 2H), 7.54 – 7.48 (m, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 5.08 (dd, <i>J</i> = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.34 (dd, <i>J</i> = 39.9, 12.8 Hz, 2H), 4.06 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 3.62 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 3.11 – 2.80 (m, 8H), 2.73 (s, 4H), 2.69 – 2.55 (m, 3H), 2.20 (s, 2H), 2.09 – 1.96 (m, 3H), 1.88 – 1.70 (m, 9H), 1.70 – 1.48 (m, 4H), 1.17 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2H).	LCMS C ₄₄ H ₅₃ N ₁₁ O ₆ の必要 値:832、実 測 値:m/z=83 3[M+H] ⁺ 。
15	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.30 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 7.86 – 7.74 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 5.09 (dd, <i>J</i> = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.36 (d, <i>J</i> = 44.5 Hz, 7H), 2.73 (s, 3H), 2.08 (d, <i>J</i> = 37.7 Hz, 3H), 1.90 – 1.72 (m, 6H), 1.58 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H).	LCMS C ₄₁ H ₄₇ N ₁₁ O ₆ の必要 値:790、実 測 値:m/z=79 1[M+H] ⁺ 。
16	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.11 – 10.93 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.8 Hz, 3H), 7.19 (d, <i>J</i> = 42.2 Hz, 2H), 6.92 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.89 – 6.74 (m, 4H), 4.96 (dd, <i>J</i> = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.23 (dd, <i>J</i> = 36.2, 13.0 Hz, 3H), 3.93 (dt, <i>J</i> = 45.1, 6.2 Hz, 3H), 3.22 – 3.10 (m, 6H), 3.02 – 2.67 (m, 5H), 2.62 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 5H), 2.07 – 1.86 (m, 4H), 1.83 – 1.62 (m, 5H).	LCMS C ₃₆ H ₄₀ N ₁₀ O ₇ の必要 値:725、実 測 値:m/z=72 6[M+H] ⁺ 。

10

20

30

40

【 0 2 8 5 】

【表 1 2】

化合物番号	¹ H NMR	質量分析 (LCMS)
17	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.22 (d, <i>J</i> = 56.8 Hz, 1H), 10.94 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 7.77 – 7.66 (m, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.44 (ddd, <i>J</i> = 20.1, 15.6, 8.0 Hz, 4H), 7.25 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 2H), 5.07 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.38 – 4.15 (m, 5H), 3.63 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.60 – 3.48 (m, 2H), 3.39 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.35 – 3.11 (m, 5H), 3.01 – 2.77 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.60 – 2.47 (m, 4H), 2.34 – 2.20 (m, 1H), 2.01 – 1.85 (m, 1H), 1.85 – 1.63 (m, 3H), 1.60 – 1.39 (m, 0H), 1.10 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 3H).	LCMS:C ₄₅ H ₅₅ N ₁₁ O ₈ の必要 値:877、実 測 値:m/z=87 8[M+H] ⁺ 。
18	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.91 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 5.8, 2.8 Hz, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 6.82 – 6.76 (m, 2H), 5.06 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.40 (d, <i>J</i> = 17.1 Hz, 1H), 4.33 – 4.14 (m, 3H), 3.58 – 3.49 (m, 3H), 3.04 – 2.79 (m, 8H), 2.65 – 2.47 (m, 7H), 2.33 – 2.24 (m, 2H), 2.15 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 1.94 (dd, <i>J</i> = 11.4, 6.0 Hz, 1H), 1.80 – 1.65 (m, 6H), 1.63 – 1.36 (m, 5H), 1.17 (s, 3H).	LCMS:C ₄₁ H ₅₁ N ₁₁ O ₅ の必要 値:777、実 測 値:m/z=77 8[M+H] ⁺ 。

10

20

30

40

【 0 2 8 6 】

50

【表 13】

化合物番号	¹ H NMR	質量分析 (LCMS)
19	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.13 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 11.02 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 8.6, 6.7 Hz, 3H), 6.97 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.97 (dd, <i>J</i> = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.45 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 4.34 – 4.14 (m, 2H), 3.91 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 3.63 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.58 – 3.44 (m, 8H), 3.44 – 3.34 (m, 3H), 3.29 – 3.09 (m, 4H), 3.04 – 2.75 (m, 4H), 2.62 (s, 4H), 1.92 (qd, <i>J</i> = 6.9, 4.2, 3.5 Hz, 1H), 1.78 – 1.20 (m, 7H).	LCMS:C ₄₃ H ₅₁ N ₁₁ O ₈ の必要 値:849、実 測 値:m/z=85 0[M+H] ⁺ .

10

20

【0287】

【00289】 生物学的实施例 1

【00290】 化合物 1 ～ 19 を I M i D 活性についてアッセイした。

【0288】

【00291】 凍結したヒト末梢血単核細胞 (P B M C) を解凍し、D M S O 又は化合物で 24 時間処理し、次いで固定し、Foxp3／転写因子固定／透過処理キット (eBioscience、00-5523) を使用して透過処理した。C D 2 0 (Biolegend302330)、C D 3 (B D Pharmingen552127) 及びAiolos (Biolegend371106) に対する、フルオロフォアがコンジュゲートしている抗体で細胞を染色した。さらなるセットの D M S O 処理した P B M C を、C D 2 0、C D 3 及びAlexaFluor647がコンジュゲートしているマウス I g G 1 アイソタイプ対照抗体 (Biolegend400136) について染色した。染色した細胞をAttune NxT Acoustic Focusingフローサイトメーター (Thermo-Fisher A29004) 上で操作し、FlowJo (v 1 0 . 5 . 3) 及びGraphPad Prism (v 7 . 0 0) ソフトウェアを使用してデータを分析した。単一のリンパ球を B 細胞 (C D 2 0 + C D 3 -) 及び T 細胞 (C D 3 + C D 2 0 -) についてゲーティングし、Aiolosの幾何平均蛍光強度 (M F I) を各集団について計算した。アイソタイプ対照の M F I を各集団について計算し、バックグラウンド染色を定量化するために使用した。Aiolos分解パーセントを、以下の式を使用して各化合物で処理された試料について計算した：

30

40

$$\% \text{分解} = 100 * (\text{試料 M F I} - \text{アイソタイプ M F I}) / (\text{D M S O M F I} - \text{アイソタイプ M F I})$$

各化合物は、以下の表 2 に示すとおり、増進された測定可能な I M i D 活性を示した。D C 5 0 は、Aiolosの 5 0 % を分解する化合物濃度である。D m a x は、アッセイにおける最大Aiolos分解パーセントである。

【0289】

50

【表 1 4】

表 2

化合物	IMiD 活性、DC50/ μ M	Dmax/%
1	0.027	77.4
2	0.0052	94.7
3	0.093	84.9
4	0.008	87.0
5	0.022	89.1
6	0.023	70.8
7	0.004	98.2
8	0.001	98.4
9	0.012	86.5
10	0.009	83.1
11	0.020	78.7
12	0.007	65.1
13	0.033	73.9
14	0.011	74.0
15	0.017	74.7
16	0.024	95.7
17	0.56	51.9
18	0.009	81.6
19	0.001	98.6

10

20

30

【0290】

【00292】 生物学的実施例 2

【00293】 化合物 5 は、リンパ腫細胞系で生存率の喪失を実現した。

【0291】

【00294】 図 1 に提示するデータは、その生存のために BTK に部分的にのみ依存する REC-1 ヒトマントル細胞系において、化合物 5 による処置が濃度依存的な様式で強い生存率の喪失をもたらすことを示す。

40

【0292】

【00295】 化合物 5 の効果は、IMiD 活性を有さない比較対照化合物の 1 つである BTK 分解物と比較したとき並びに共有結合的 BTK 阻害剤であるイブルチニブ及びアカラブルチニブと比較したときに有意により明白である。比較対照化合物は、参照によりその全体が組み込まれている国際公開第 2021/113557 号（2021 年 6 月 10 日）として公開された、2020 年 12 月 3 日に出願された国際出願 PCT/US2020/063176 号に記載されるように調製した。化合物 5 は、BTK ではなく、Aiolos

50

及びIkarosも効率的に分解する、IMiD分子であるボマリドマイド及びレナリドミドと比較したときにより明白である。これらのデータは、BTk分解及びIMiD活性の組合せがいずれかの活性単独よりB細胞悪性腫瘍の処置でより効果的であり得ることを示唆する。

【0293】

【00296】 図1において、A) 30mg/kgでの化合物5による毎日の経口処置は、30mg/kgでのイブルチニブより低い平均関節炎スコアをもたらした。化合物5の効果は、デキサメタゾン及びビヒクルと比較して、最小の体重減少(B)を伴ってデキサメタゾンと同様の臨床的利益を実現した。臨床関節炎スコア(A)の有意性は、個々のマウスについて計算した平均足スコアの曲線下面積(AUC)から決定した。(C)抗IgG型コラーゲンIgGの血清レベル。統計的有意性は、一方向クラスカル-ウォリスANOVA及びダンの多重比較検定によってビヒクル対照及び処置群間で決定した。

10

【0294】

【00297】 図2、2Aに提示したデータは、化合物5がTMD8細胞(ヒトDLBC細胞系)でBTkを強力に分解することを示す。図2Bは、化合物5によるヒトT細胞におけるAiolosの分解がレナリドミド及びボマリドマイドと同様の効力で起こることを示す。化合物5は、イブルチニブ耐性腫瘍細胞系に対して活性である(図3を参照されたい)。BTk-C481変異は、イブルチニブ及び他の共有結合的BTk阻害剤に対する最も一般の耐性変異である。したがって、BTk-C481に対する化合物5の活性は、BTk阻害剤に対する抵抗性を有する患者について治療上の選択肢を提供する。

20

【0295】

【00298】 前臨床モデル

【00299】 80%+のBTk分解は、前臨床モデルにおいて化合物5で達成される強力な抗腫瘍活性を推進する(図4を参照されたい)。Ikaros及びAiolos分解は、治療的用量でも標的範囲を達成する。

【0296】

【00300】 生物学的実施例3

【00301】 化合物5の経口投薬の治験設計

【00302】 この治験は、Memorial Sloan Kettering Cancer Center、MD Anderson Cancer Center、City of Hope(Duarte、California)、National Institutes of Health Clinical Center、Sarah Cannon Research Institute、Colorado Blood Cancer Institute、Florida Cancer Specialists、Tennessee Oncology、University of California(San Francisco)、University of California(Irvine)、OSU Wexner Medical Center及びSwedish Cancer Institute(Seattle)を含めた12の施設で行った。

30

【0297】

【00303】 患者は、4つの異なる投与量レベルの化合物5で処置された：用量レベル1(100mg)、用量レベル2(200mg)、用量レベル3(300mg)及び用量レベル4(400mg)。この研究の目的は、安全性及び認容性を評価し、最大耐用量を同定し、PK/PDを評価することであった。

40

【0298】

【00304】 この研究で評価した患者は、BTk-C481変異を伴う慢性リンパ球性白血病(CLL)(n、約20)；BTk-C481変異を伴わないCLL(n、約20)；マントル細胞リンパ腫(MCL)、辺縁帯リンパ腫(MZL)、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症(WM)(n、約20)；濾胞性リンパ腫(FL)(n、約20)；及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)(n、約20)からなる群から選択される疾患又は障害について処置された。以下の表3及び4は、患者の特徴を要約する。二重抵抗性CLL患者を含めた重度に事前処置された患者集団である。

【0299】

50

【表 1 5】

表 3

特徴	全体的な集団 (N = 21)**	CLL (N = 13)	非 CLL (N = 7)
年齢中位数、歳(範囲)	76.0 (61-92)	76 (65-86)	77 (67-92)
女性、n(%)	7 (33.3%)	7 (53.8%)	0
男性、n(%)	14 (66.7%)	6 (46.2 %)	7 (100%)
従前の治療*、中央値(範囲)	4.5 (1-8)	6.0 (2-8)	2.0 (1-5)
-BTK 阻害剤、n(%)	16 (76.2%)	12 (92.3%	4 (57.1%)
-BCL2 阻害剤、n(%)	7 (33.3%)	53.8%)	0

10

【0 3 0 0】

【表 1 6】

表 4

疾患のタイプ	コホート 1	コホート 2	コホート 3	計
慢性リンパ球性白血病	8 (66.7%)	3 (50%)	2 (66.7%)	13 (61.9%)
マントル細胞リンパ腫	1 (8.3%)	1 (16.7%)	1 (33.3%)	3 (14.3%)
びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫	2 (16.7%)	1 (16.7%)	0 (0%)	3 (14.3%)
ワルデンシュトレームマクログロブリン血症	0 (0%)	1 (16.7%)	0 (0%)	1 (4.8%)
TBD***	1 (8.3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.8%)

20

30

*従前の治療は、データカットのときにおける全ての登録した患者についてのデータベースへと入力しなかった。いくつかのデータは、保留中/継続中である。

**1 人の患者の疾患タイプは、抽出のときにおいて EDC において同定しなかったが、疾患タイプはソースデータに基づいてコード化した。

***1 人の対象を研究へとスクリーニングしたが、適応症及びコホートはデータ抽出のときにおいて EDC に入力しなかった。

40

【0 3 0 1】

【00305】 図 5 は、全ての用量レベル及び悪性腫瘍にわたる、化合物 5 で観察される強固な B T K 分解を示す。C L L を有する患者における化合物 5 による B T K の急速及び持続性の分解は、図 6 に示されているように 15 日目までに達成された。100mg での化合物 5 による処置は、患者におけるより大きい Ikaros 分解（ウエスタンブロットによって確認、図 7 を参照されたい）をもたらしたが、これは、セレブロン免疫調節作用についての発表された報告と一致する。

50

【0302】

【00306】 化合物5は、セレブロンネオ基質Ikarosの分解を示した

【00307】 ベースライン及びサイクル1の8日目に収集した凍結した患者のPBMCをタンパク質ライセートに加工し、Jess（商標）Simple Western自動システムによるウエスタンブロットを使用してセレブロンネオ基質Ikarosの分解を決定した。1週間の化合物5による処置後、Ikaros分解（図7）を全ての患者で検出した。100mg又は200mgを受けた患者の間で同様の程度のIkaros分解（26.1～60.5%の範囲の分解）が観察された。300mgの化合物5を受けている患者で75.2～95.7%のIkaros分解が検出された。

【0303】

【00308】 患者からの凍結したPBMCを調製し、Ikarosタンパク質レベルを、Jess（商標）Simple Western自動システムによるウエスタンブロットを使用して評価した。

【0304】

【00309】 図7A、ウエスタンブロット分析は、サイクル1の8日目に100mgの化合物を受けているCLL患者の1人でIkarosタンパク質バンドの低減を示した。1μMの化合物5でエキスピボで4時間処理された健康なドナーのPBMCを陽性対照として使用した。

【0305】

【00310】 図7A、全ての患者におけるIkaros分解のデンストメトリー分析は、β-アクチンへの規準化後に得て、各患者からのベースライン値に対してIkaros分解%を計算した。

【0306】

【00311】 フローサイトメトリーのために使用する材料のリストを以下の表5に示す。

【0307】

【表17】

表5

材料	販売業者	販売業者 カタログ番号	販売業者 ロット 番号	RM/PN 番号	ロット
1X BD PharmLyse	N/A	N/A	0119703	PN2236	1-03278
FcBlock	Invitrogen	14-9161-73	2161225	RM3158	20-1147
Brilliant Stain 緩衝液	BD Biosciences	566349	38709	RM3478	20-0477
染色緩衝液、1%BSA	N/A	N/A	N/A	PN2214	1-03263
BD FACSDiva CS&T ビーズ	BD Biosciences	655051	9042577	RM3246	19-0491
コンペンセーションビーズ	Life Technologies	01-2222-42	2268280	RM3157	20-1556
FoxP3 染色キット	eBioscience	00-5523-00	2178652	RM3501	20-0729
水	Quality Biological	351-029-131	723901	RM0924	20-1588
BD TruCount™チューブ	BD Biosciences	340334	20-1749	RM3217	20-1749
CD19	BioLegend	363018	B313190	RM3158	20-1732
CD56	BD Biosciences	563041	23877	RM3158	20-1642
CD14	BioLegend	301836	B318037	RM3158	20-1730
CD16	BioLegend	360734	B299811	RM3158	20-1595
コンジュゲートされていない BTK	CST	8547S	13	RM3158	20-1662
抗ウサギ Alexa488	BioLegend	406416	B294808	RM3158	20-1693
CD8	BD Biosciences	560662	9331325	RM3158	20-1640
CD4	BD Biosciences	560644	86585	RM3158	20-1641
CD3	BD Biosciences	557943	9185576	RM3158	20-1452
CD45	BD Biosciences	563792	121733	RM3158	20-1639

【0308】

【00312】 生物学の実施例 4

【00313】 Ikaros分解についてのウエスタンブロットアッセイ

【00314】 Ikaros分解評価のために、患者のPBM Cを溶解緩衝液R I P A緩衝液（Fisher、P I 8 9 9 0 1）、完全ミニE D T A非含有プロテアーゼ阻害剤（Sigma、1 1 8 3 6 1 7 0 0 0 1）、プロテアーゼ阻害剤カクテル（Sigma、P 2 7 1 4）並びにホスファターゼ阻害剤カクテル2及び3（Sigma、P 5 7 2 6及びP 0 0 4 4）に溶解し、 -80°C で一晩貯蔵した。次いで、細胞を解凍し、 $8000\times g$ で5分間遠心し、ライセート上清を新たなチューブに移した。タンパク質レベルは、メーカーのプロトコル（EMD Millipore、カタログ番号7 1 2 8 5 - 3）に従って行ったB C Aアッセイによって決定した。全部で $3\mu\text{g}$ のタンパク質を充填し、1：50希釈の一次抗Ikaros（Cell Signaling Technology、カタログ1 4 8 5 9）及び1：50抗 β -アクチン（Cell Signaling Technology、カタログ8 4 5 7）を使用した。Ikarosの分析は、メーカーの説明書によってJess（商標）Simple Western自動システム（Protein Simple、S an Jose、C A）を使用して行った。

10

【0309】

他の実施形態

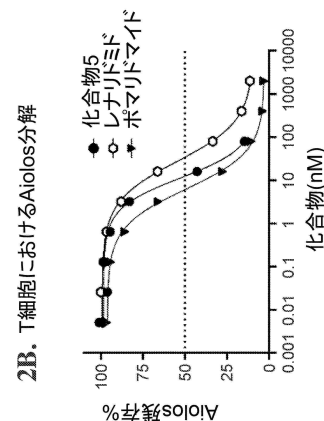
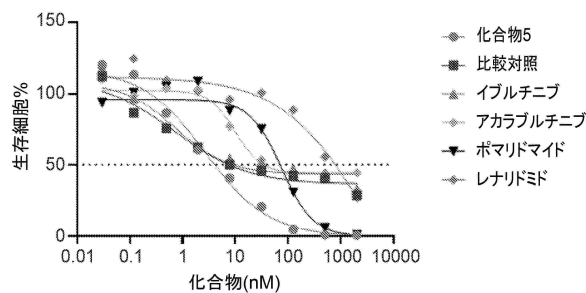
【00315】 上記の記述は、添付の特許請求の範囲によって定義される本開示の範囲を例示することを意図し、限定することを意図しないことを理解すべきである。他の態様、利点及び修正形態は、以下の特許請求の範囲内である。

【図面】

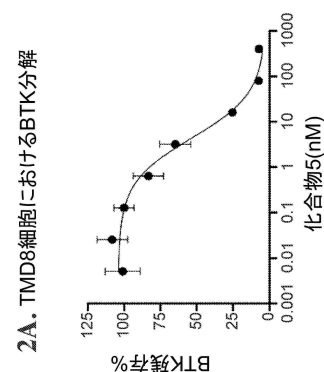
【図 1】

【図 2】

20



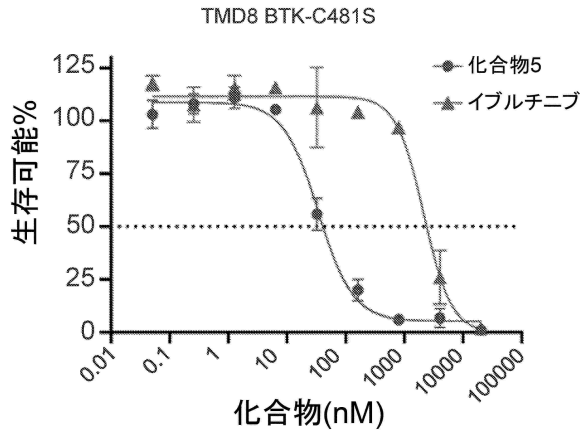
30



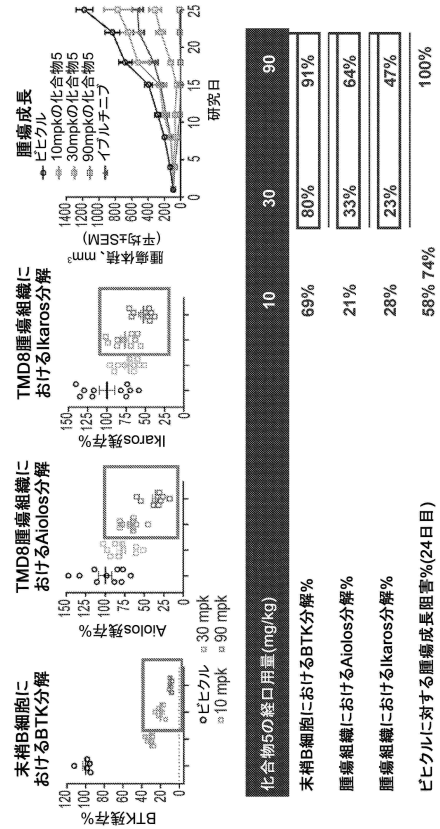
40

50

【図 3】



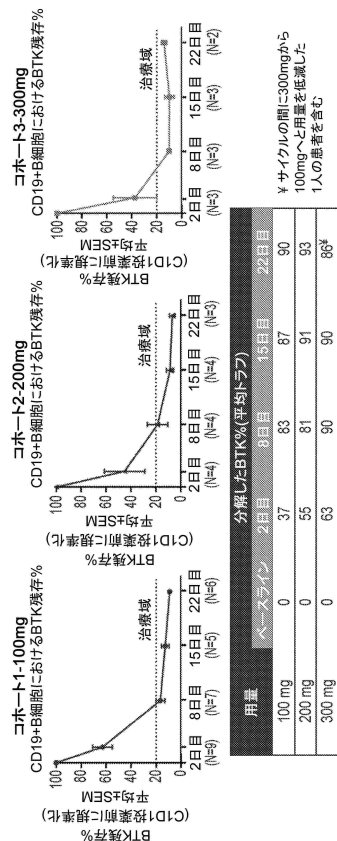
【図 4】



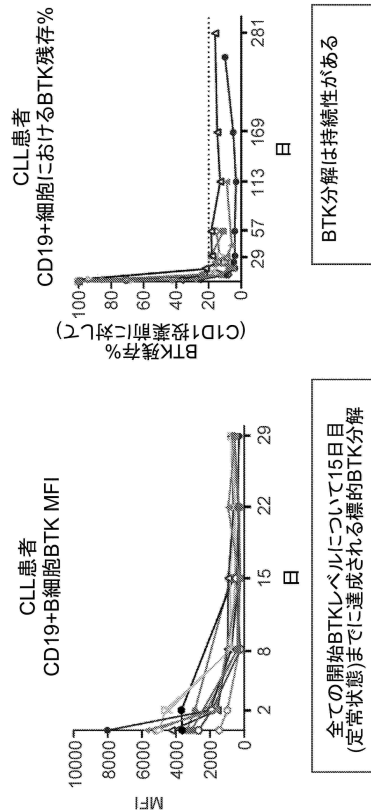
10

20

【図 5】



【図 6】



30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/038084

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K31/497	A61K31/00
	A61P29/00	A61P35/00
	A61P37/00	C07D401/14
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
A61K C07D A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020/081450 A1 (NURIX THERAPEUTICS INC [US]) 23 April 2020 (2020-04-23) cited in the application paragraph [0337]; claims 1-86, 89-100 paragraph [0334]; table 1; compounds 44,185,192 paragraph [0003] - paragraphs [0004], [0372], [0373]; claims 102-104; example 68 ----- -/--	1-110
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date		"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
3 October 2022		11/10/2022
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Strack, Eberhard

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/038084

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021/113557 A1 (NURIX THERAPEUTICS INC [US]) 10 June 2021 (2021-06-10) cited in the application biological examples 1-26; claims 1-16, 18,21-122; figures 1-13 paragraphs [0108] - [0112], [0122], [0123] paragraph [0260]; table 1 paragraphs [0014], [0020]; figures 2,8 paragraph [0262] -----	1-110

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/038084

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020081450 A1	23-04-2020	AU 2019360928 A1 BR 112021007115 A2 CA 3115526 A1 CN 113412259 A EP 3867242 A1 IL 281904 A JP 2022508705 A KR 20210077719 A WO 2020081450 A1	13-05-2021 20-07-2021 23-04-2020 17-09-2021 25-08-2021 31-05-2021 19-01-2022 25-06-2021 23-04-2020
WO 2021113557 A1	10-06-2021	AU 2020397920 A1 BR 112022010349 A2 CA 3160713 A1 CN 115003304 A EP 4069237 A1 IL 293797 A KR 20220112273 A US 2021198280 A1 WO 2021113557 A1	16-06-2022 16-08-2022 10-06-2021 02-09-2022 12-10-2022 01-08-2022 10-08-2022 01-07-2021 10-06-2021

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/497 (2006.01)

A 6 1 K 31/497

C 0 7 D 487/10 (2006.01)

C 0 7 D 487/10

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,J
M,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY
,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,T
H,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 グイドッチ, クリスティアーナ

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 1 5 8, サンフランシスコ, オーウェンズ ストリート
1 7 0 0, スイート 2 0 5, ニューリックス セラピューティクス, インコーポレイテッド内

(72)発明者 ノヴィスキー, マーク

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 1 5 8, サンフランシスコ, オーウェンズ ストリート
1 7 0 0, スイート 2 0 5, ニューリックス セラピューティクス, インコーポレイテッド内

F ターム (参考) 4C084 AA17 MA52 NA14 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272

4C086 AA01 AA02 AA03 BC48 CB02 MA01 MA04 MA52 NA14 ZB26
ZB27